

ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU



MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

UREĐIVAČKI ODBOR – EDITORIAL BOARD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK – EDITOR-IN-CHIEF

Prof. dr Đorđe Radak

UREDNIK – EDITOR

Prof. dr Aleksandar Ljubić

SEKRETAR – SECRETARY

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

Akademik Miodrag Ostojić
Akademik Vladimir Kostić
Akademik Vladimir Bumbaširević
Akademik Dragan Micić
Prof.dr Predrag Peško, dopisni član SANU
Prof.dr Nebojša Lalić, dopisni član SANU
Prof.dr Lazar Davidović
Prof.dr Gordana Basta-Jovanović
Prof.dr Vesna Bošnjak-Petrović
Prof.dr Tanja Jovanović
Prof.dr Dragan Delić
Prof.dr Laslo Puškaš
Prof.dr Sandra Šipetić-Grujičić
Prof.dr Nada Dimković
Prof.dr Ivanka Marković
Doc.dr Vladimir Trajković
Doc.dr Petar Otašević
Doc.dr Vojislav Parezanović

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

Евгений Иванович Чазов – Rusija, Russia
Николај Романович Палеев – Rusija, Russia
Basil D. Thanopoulos – Grčka, Greece
Nicholas Kastilambros – Grčka, Greece
Александар Аметов – Rusija, Russia
Manuel Serrano – Rios – Španija, Spain
Felipe F. Casanueva – Španija, Spain
Maria Angelica Milgino – Brazil, Brazil
Ralf Ferdinand Basting – Nemačka, Germany
Albert Hofman – Holandija, Nederland
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

TEHNIČKI SEKRETAR

Milanka Ćirić

**Radovi štampani u ovom broju časopisa prikazani su na
1. Kongresu nefrologa Srbije, 7 – 10. oktobra 2010., Beograd**

Gosti urednici:

Prof.dr Steva Plješa, predsednik kongresa

Prof.dr Nada Dimković, predsednik naučnog odbora kongresa

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

GODINA 2011.	SADRŽAJ – CONTENTS	VOL. 45. Sveska 3
<i>Dejan Petrović</i> AKUTNO OŠTEĆENJE BUBREGA-ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE	7	<i>Dejan Petrović</i> ACUTE KIDNEY INJURY - ETHIOLOGY, DIAGNOSTICS AND THERAPY 7
<i>Aleksandar Janković, Jelena Adam, Marjan Ilić, Živka Đurić, Tatjana Damjanović, Jovan Popović, Gordana Popović, Nada Dimković</i> ANEURIZME VASKULARNIH PRISTUPA ZA HEMODIJALIZU	14	<i>Aleksandar Janković, Jelena Adam, Marjan Ilić, Živka Đurić, Tatjana Damjanović, Jovan Popović, Gordana Popović, Nada Dimković</i> ANEURYSM OF THE VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS 14
<i>Mileta Poskurica, Dejan Petrović, Tatjana Lazarević, Tatjana Labudović</i> BENIGNA NEFROSKLEROZA - PRECENJENA DIJAGNOZA?	21	<i>Mileta Poskurica, Dejan Petrović, Tatjana Lazarević, Tatjana Labudović</i> BENIGN NEPHROSCLEROSIS - OVERESTIMATED DIAGNOSIS? 21
<i>Dejan Petrović, Mileta Poskurica, Biljana Stojimirović</i> HIPERTROFIJA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI: FAKTORI RIZIKA I LEČENJE	30	<i>Dejan Petrović, Mileta Poskurica, Biljana Stojimirović</i> LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HEMODIALYSIS PATIENTS: RISK FACTORS AND THERAPY 30
<i>Slavenka Vodopivec, Igor Mitić, Tatjana Đurđević- Mirković, Dušan Božić, Lada Petrović, Tatjana Ilić, Vladimir Sakač, Marko Kovač</i> INFAKRT MIOKARDA KOD TRANSPLANTIRANIH BUBREŽNIH BOLESNIKA	36	<i>Slavenka Vodopivec, Igor Mitić, Tatjana Đurđević- Mirković, Dušan Božić, Lada Petrović, Tatjana Ilić, Vladimir Sakač, Marko Kovač</i> MYOCARDIAL INFARCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS 36
<i>Živka Đurić, Nikola Lazić, Sanja Simić Ogrizov, Jovan Popović, Nada Dimković</i> KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA LEČENIH KUĆNOM HEMODIJALIZOM	39	<i>Živka Đurić, Nikola Lazić, Sanja Simić Ogrizov, Jovan Popović, Nada Dimković</i> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS ON HOME HEMODIALYSIS 39
<i>Pajović Slavica, Stolić Radojica, Novaković Tatjana, Jovanović Aleksandar, Perić Vladan, Čelić Danijela, Lazić Snežana, Marčetić Zoran, Sovtić Saša</i> UČESTALOST I UDRUŽENOST NEFROPATIJE, RETINOPATIJE, POLINEUROPATIJE I PROMENA NA EKG-U KOD OSOBA SA TIPOM 2 DIJABETES MELLITUSA	46	<i>Pajović Slavica, Stolić Radojica, Novaković Tatjana, Jovanović Aleksandar, Perić Vladan, Čelić Danijela, Lazić Snežana, Marčetić Zoran, Sovtić Saša</i> THE FREQUENCY AND THE ASSOCIATION OF NEPHROPATHY, ETIOPATHY, POLYNEUROPATHY AND CHANGES IN THE ECG IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS 46

*Biserka Tirmenštajn Jankovic, Nada Dimković,
Dušan Bastać, Sanja Milošević, Svetlana Žikić,
Milenko Živanović*
*ULOGA NATRIURETSKIH PEPTIDA U PROCENI
RANIH KARDIOVASKULARNIH ABNORMALNOSTI
KOD ASIMPTOMATSKIH PREDIJALIZNIH
BOLESNIKA SA IV I V STADIJUMOM HRONIČNE
BUBREŽNE BOLESTI*

52

*Biserka Tirmenštajn Jankovic, Nada Dimković,
Dušan Bastać, Sanja Milošević, Svetlana Žikić,
Milenko Živanović*
*THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN THE
EVALUATION OF EARLY CARDIOVASCULAR
ABNORMALITIES IN ASYMPTOMATIC PREDIALYSIS
PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE,
STAGE IV AND V*

52

Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

AKUTNO OŠTEĆENJE BUBREGA-ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

ACUTE KIDNEY INJURY - ETHIOLOGY, DIAGNOSTICS AND THERAPY

Dejan Petrović

Sažetak

Akutno oštećenje bubrega definiše se kao naglo opadanje jačine glomerulske filtracije koje dovodi do nakupljanja uremijskih toksina u organizmu. Incidencija akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja iznosi 10 do 25%, a stopa smrtnosti ovih bolesnika iznosi 50 do 80%. Za dijagnostikovanje i utvrđivanje stepena težine akutnog oštećenja bubrega u kliničkoj praksi koristi se AKIN i RIFLE klasifikacija. U zavisnosti od etiologije akutno oštećenje bubrega može biti: prerenalno, renalno i postrenalno. Kod bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja najčešći uzrok razvoja akutnog oštećenja bubrega je akutna tubulska nekroza. Najčešće komplikacije akutnog oštećenja bubrega su hipervolemija, hiperkaliemija i metabolička acidoza. Primarna strategija za prevenciju akutnog oštećenja bubrega uključuje hidraciju, održavanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska i izbegavanje izlaganja bubrega nefrotoksičnim agensima. Indikacije za lečenje metodama za zamenu funkcije bubrega uključuju preopterećenje volumenom, hiperkaliemiju, tešku metaboličku acidozu i prisustvo komplikacija azotemije (uremijska encefalopatija, uremijski perikarditis). Rano otkrivanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj akutnog oštećenja bubrega omogućava pravovremenu primenu strategije lečenja u cilju smanjenja troškova lečenja, morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Ključne reči: akutno oštećenje bubrega, prevencija, strategija lečenja, dijaliza

Abstract

Acute kidney injury is defined as a rapid decrease of glomerular filtration rate which leads to accumulation of uremic toxins in organism. Incidence of acute kidney injury with patients in intensive care unit is 10 to 20%, and mortality rate of these patients is 50 to 80%. For diagnosing and classification of acute kidney injury in clinical practice AKIN and RIFLE criteria were used. Depending on etiology, acute kidney injury may be prerenal, renal and postrenal. Acute tubular necrosis is the most frequent cause for development of acute kidney injury with patients in intensive care unit. The most usual complications of acute kidney injury are hypervolaemia, hyperkalaemia and metabolic acidosis.

Primary strategy for preventing acute kidney injury includes hydration, maintaining of mean arterial pressure and avoidance of exposure to nephrotoxins. Indications for renal replacement therapy include volume expansion (hypervolaemia), hyperkalaemia, severe metabolic acidosis and complications of azotemia (uremic encephalopathy, uremic pericarditis). Early identification of high-risk patients for development of acute kidney injury enables timely application of adequate therapy strategies with the view to reduce treatment costs, morbidity and mortality of these patients.

Key words: acute kidney injury, prevention, strategy of therapy, dialysis

Uvod

Incidencija akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika u jedinicama intenzivnog lečenja iznosi 10 do 25%, a stopa smrtnosti ovih bolesnika je visoka i iznosi 50 do 80%. Jedan od osnovnih zadataka lekara intenziviste u jedinicama intenzivnog lečenja jeste pravovremeno izdvajanje bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj akutnog oštećenja bubrega, primena odgovarajućeg monitoringa i lečenja u cilju sprečavanja prelaska prerenalnog u renalni oblik akutnog oštećenja bubrega [1-3].

Definicija i klasifikacija akutnog oštećenja bubrega

Akutno oštećenje bubrega definiše se kao naglo (unutar 48h) smanjenje funkcije bubrega praćeno apsolutnim povećanjem koncentracije kreatinina u serumu za $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dL}$) ili kao smanjenje izlučivanja mokraće (diureza manja od $0,5 \text{ mL/kg/h}$ za najmanje 6h) [4-8].

Klasifikacija akutnog oštećenja bubrega vrši se na osnovu AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) i RIFLE kriterijuma (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease criteria*) koji su bazirani na promeni koncentracije kreatinina u serumu i stepenu izlučivanja mokraće [4-8].

Na osnovu AKIN kriterijuma akutno oštećenje bubrega klasifikuje se u tri stadijuma [9]. Bolesnici sa povećanjem koncentracije kreatinina u serumu $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ ili sa povećanjem koncentracije kreatinina u

odnosu na početnu vrednost za 1.5-2 puta (> 150-200%) pripadaju stadijumu 1. Stadijum 2 čine bolesnici kod kojih do povećanja koncentracije kreatinina u serumu, unutar 24-48h, dođe za više od 2-3 puta (> 200-300%). Stadijum 3 čine bolesnici sa povećanjem koncentracije kreatinina u serumu u odnosu na početnu vrednost kreatinina za više od 3 puta (> 300%) ili bolesnici sa koncentracijom kreatinina u serumu ≥ 354

$\mu\text{mol/L}$, sa akutnim povećanjem koncentracije kreatinina $\geq 44 \mu\text{mol/L}$. Bolesnici stadijuma 3 zahtevaju i lečenje dijalizom [9].

Prema preporukama ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative workgroup*) za klasifikaciju akutnog oštećenja bubrega koisti se RIFLE kriterijumi, na osnovu kojih se akutno oštećenje bubrega klasifikuje u pet stadijuma, tabela 1 [9].

Tabela 1. RIFLE klasifikacija akutnog oštećenja bubrega

R.Br.	RIFLE	JGF kriterijumi	Kriterijumi diureze
1.	<i>Risk</i> Rizik	Povećanje kreatinina za 1.5 puta ili smanjenje JGF za > 25% u odnosu na bazalnu vrednost	< 0.5 mL/kg/h u toku 6h
2.	<i>Injury</i> Oštećenje	Povećanje kreatinina za 2 puta ili smanjenje JGF za > 50% u odnosu na bazalnu vrednost	< 0.5 mL/kg/h u toku 12h
3.	<i>Failure</i> Slabost	Povećanje kreatinina za 3 puta ili smanjenje JGF za > 75% u odnosu na bazalnu vrednost ili kreatinin u serumu $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4.0 \text{ mg/dL}$), sa akutnim povećanjem $\geq 44.0 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.5 \text{ mg/dL}$)	< 0.3 mL/kg/h za 24h ili anurija u toku 12h
4.	<i>Loss</i> Gubitak	Perzistentno AKI = kompletan gubitak funkcije bubrega > 4 nedelje	
5.	<i>ESRD</i> Završni stadijum	Završni stadijum bolesti bubrega > 3 meseca	

Modifikovano prema reference [9].

Risk - rizik od poremećaja bubrežne funkcije, *Injury* - oštećenje bubrežne funkcije, *Failure* - slabost bubrežne funkcije, *Loss* - gubitak bubrežne funkcije, *ESKD* - *end stage kidney disease*/završni stadijum bolesti bubrega, JGF - jačina glomerulske filtracije, AKI - *acute kidney injury*/akutno oštećenje bubrega

Etiologija akutnog oštećenja bubrega

Uzroci za nastanak akutnog oštećenja bubrega mogu biti prerenalni, renalni i postrenalni. Prerenalno akutno oštećenje bubrega nastaje zbog smanjenja efektivnog arterijskog volumena (smanjena perfuzija bubrega) [1-3]. Renalno akutno oštećenje bubrega nastaje zbog oštećenja epitelnih ćelija tubula bubrega (ishemijska i/ili nefrotoksična akutna tubulska nekroza). Akutni intersticijski nefritis, koji nastaje kao posledica alergijske reakcije na lekove, infekcije ili u sklopu sistemskih bolesti, odgovoran je za 10% od svih uzroka renalnog akutnog oštećenja bubrega. Brzo-progresivni glomerulonefritis, takođe, može biti uzrok renalnog akutnog oštećenja bubrega kod 5% [1-3]. Postrenalno akutno oštećenje bubrega nastaje zbog postojanja opstrukcije i sprečavanja protoka urina u oba bubrega. Postrenalna azotemija isključuje se ukoliko je rezidualni urin u mokraćnoj bešici (nakon mikcije) manji od 50 mL, i/ili kao odsustvo dilatacije pijelo-kaliksog sistema utvrđeno renalnom ultrasonografijom [1-3]. Prerenalna i postrenalna azotemija potencijalno su reverzibilna stanja koja nastaju kao posledica renalne vazokonstrikcije i opstrukcije urinarnog trakta [1-3].

Dijagnostika akutnog oštećenja bubrega

Uzrok akutnog oštećenja bubrega može se utvrditi na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza krvi i urina i ultrasonografskog

pregleda urotrakta, shema 1 [10, 11]. Smanjenje koncentracije ureje i kreatinina u krvi, nakon primene infuzione terapije, ukazuje na prisustvo reverzibilne vazokonstrikcije dok nekontrolisano nakupljanje štetnih materija ukazuje na prelazak prerenalnog u renalni oblik akutnog oštećenja bubrega [10, 11].

Pored standardnih laboratorijskih parametara (koncentracija ureje i kreatinina u serumu, koncentracija natrijuma u urinu, frakciona ekskrecija natrijuma- FE_{Na^+} , frakciona ekskrecija ureje, osmolalnost urina), poslednjih godina koriste se i novi parametri (biomarkeri) akutnog oštećenja bubrega (NGAL - *neutrophil gelatinosa-associated lipocalin*, IL-18 - interleukin 18, KIM-1 - *kidney injury molecule-1*), shema 2 [12]. Vrednosti NGAL u urinu 2h posle inicijalnog događaja veće od 100 ng/mL ukazuju na razvoj akutnog oštećenja bubrega („cut-off“ vrednost za lipokalin u urinu 2h posle inicijalnog događaja iznosi 100 ng/mL) [12].

Lečenje akutnog oštećenja bubrega

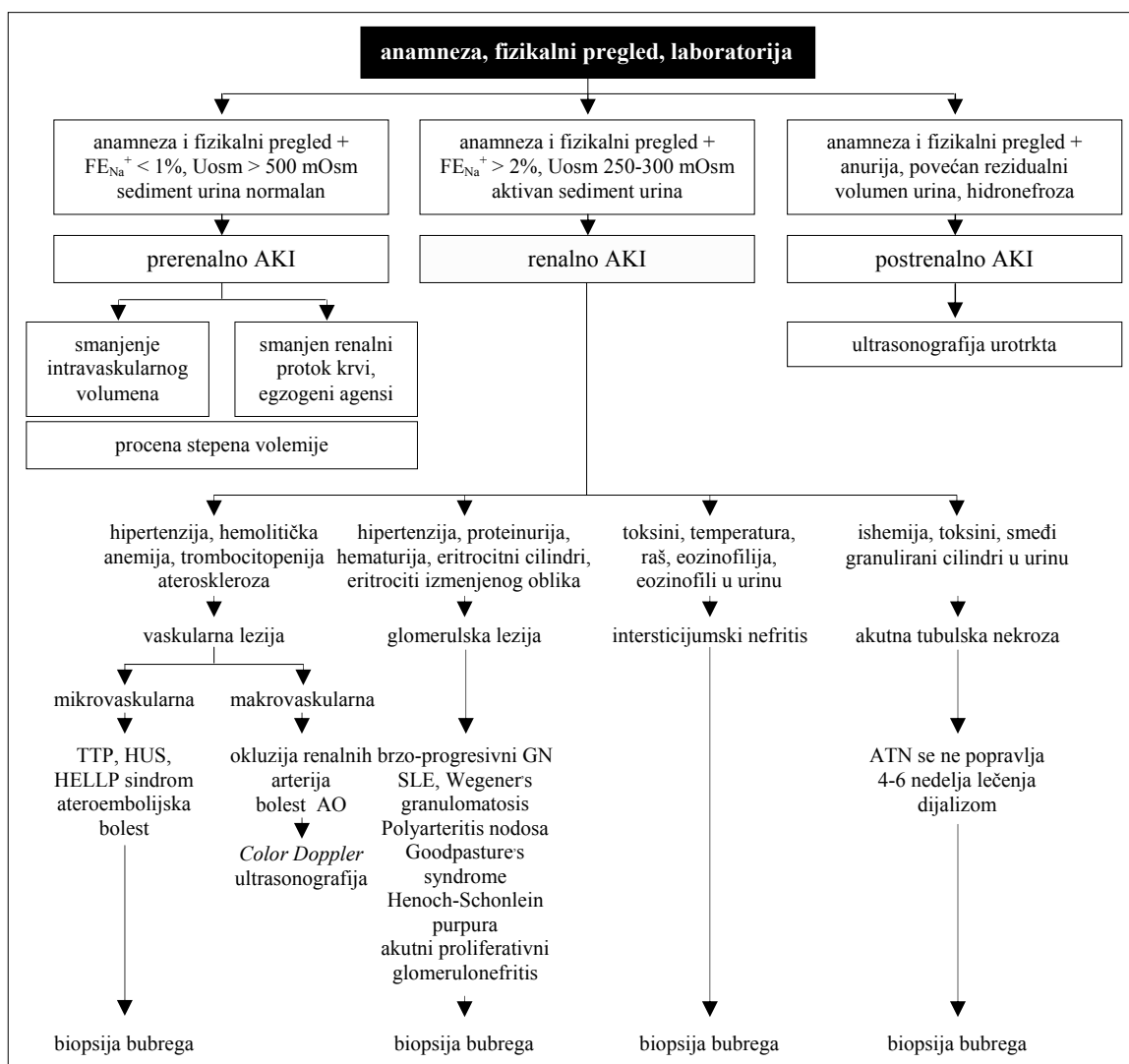
Prevenција razvoja akutnog oštećenja bubrega

Preventivna strategija lečenja za akutno oštećenje bubrega ima za cilj da očuva bubrežnu funkciju, spreči razvoj komplikacija akutnog oštećenja bubrega (opterećenje volumenom, poremećaj acido-bazne ravnoteže, poremećaj elektrolita) i spreči potrebu za hroničnom hemodijalizom [13-15]. Strategija lečenja za prevenciju razvoja akutnog oštećenja

bubrega uključuje adekvatnu hidraciju (centralni venski pritisak - CVP = 8-12 mmHg, diureza \geq 0,5 mL/kg/h), održavanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska - SAP \geq 65 mmHg i izbegavanje upotrebe nefrotoksičnih agenasa, shema 3 [13-17]. Sistemska arterijska hipotenzija i povećan intraabdominalni pritisak, dva su najznačajnija faktora rizika koja smanjuju pritisak perfuzije bubrega. Sistemska arterijska hipotenzija može biti posledica smanjenja intravaskularnog volumena ili posledica sistemske vazodilatacije, a vazokonstriktori koriste se isključivo posle popunjavanja intravaskularnog volumena [13-17].

Aminoglikozidi, amfotericin B i radiokontrastna sredstva najčešći su nefrotoksini kojima su izloženi bolesnici u jedinicama intenzivnog lečenja [18]. Kod bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kontrastne nefropatije treba koristiti nejonska izoosmolarna kontrastna sredstva (*iodixanol*) u najmanjoj mogućoj dozi i istovremeno sa intravenskom primenom izotoničnih rastvora [19-21]. Kod bolesnika sa odmaklom bubrežnom insuficijencijom (jačina glomerulske filtracije - JGF \leq 20 mL/min) koji su predviđeni za kontrastno snimanje koronarnih krvnih sudova (koronarografiju) preventivna hemodijaliza može sprečiti razvoj kontrastne nefropatije [19-21].

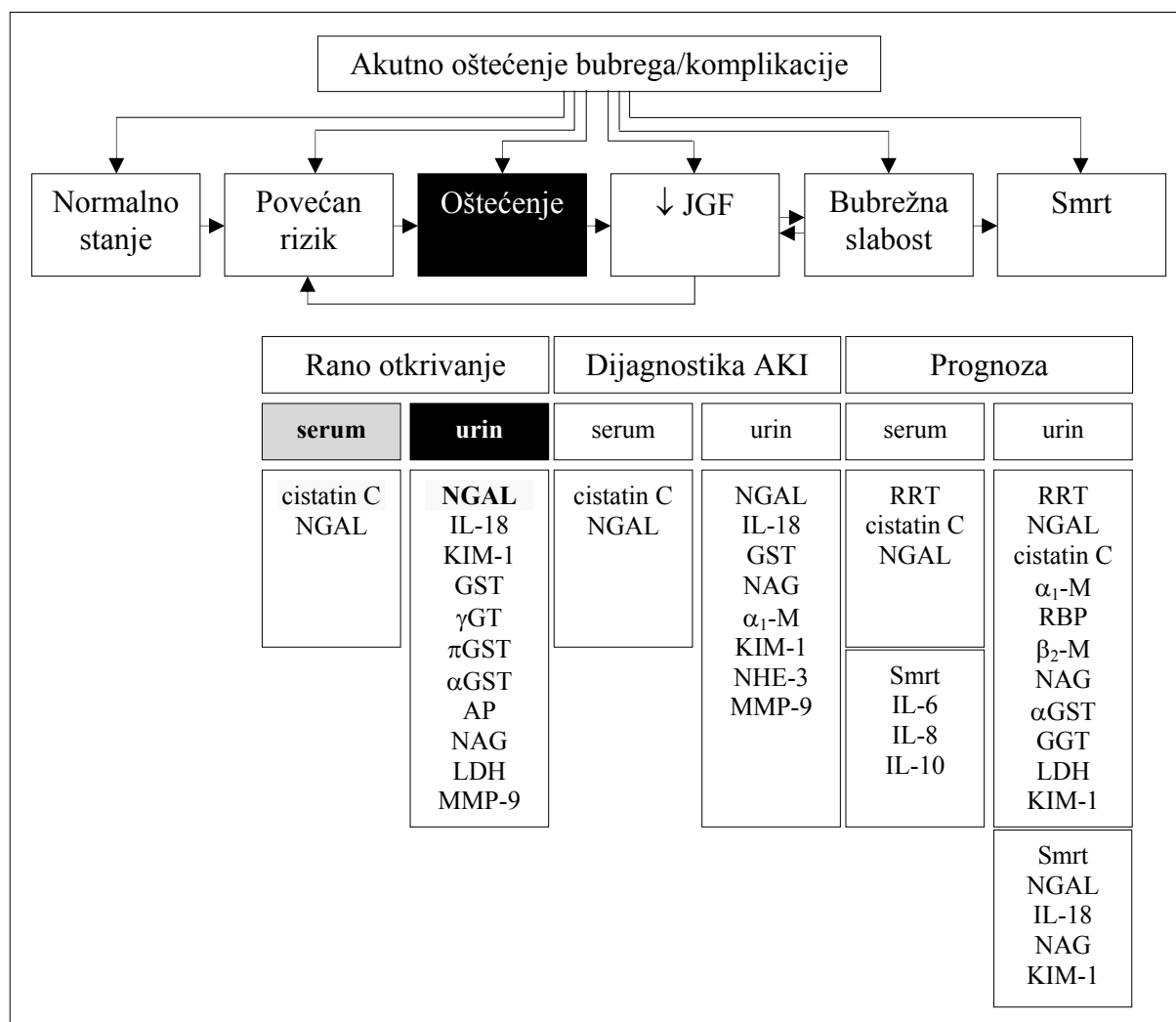
Shema 1. Algoritam za dijagnostikovanje uzroka akutnog oštećenja bubrega



Modifikovano prema referenci [10].

AKI - *acute kidney injury*/akutno oštećenje bubrega, ATN - akutna tubulska nekroza, SLE - sistemski eritemski lupus, TTP - trombotička trombocitopenijska purpura, HUS - hemolitičko-uremijski sindrom, HELLP - *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*, AO - abdominalna aorta, GN - glomerulonefritis

Schema 2. Biomarkeri akutnog oštećenja bubrega



Modifikovano prema referenci [12].

JGF - jačina glomerulske filtracije, AKI - akutno oštećenje bubrega, NGAL - *neutrophil gelatinosa-associated lipocalin*, IL-18 - interleukin 18, KIM-1 - *kidney injury molecule-1*, GST - *glutathione-s-transferase*, γGT - *glutamyl transpeptidase*, MMP-9 - *matrix metalloproteinase-9*, NAG - *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*, RRT - *renal replacment therapy*, NHE-3 - *sodium hydrogen exchanger-3*, α₁-M - α₁-microglobulin, β₂-M - β₂-microglobulin

Lečenje komplikacija akutnog oštećenja bubrega

Lečenje medikamentima i infuzionim rastvorima

Lečenje hiperkalemije treba preduzeti kada je koncentracija K⁺ u serumu veća od 6,5 mmol/L [22]. Antagonisti kalcijuma stabilizuju srčane miocite unutar nekoliko minuta posle *i.v.* primene, bez uticaja na koncentraciju kalijuma u serumu. Primenjuju se u dozi 10 - 20 mL (10% *calcium gluconate* ili 10% *calcium chloride*) *i.v.* u toku 2 do 5 minuta, a mogu se primenjivati i u obliku spore *i.v.* infuzije (10 mL 10% *calcium gluconate* u 100 ml 5% *dextrose*) u toku 30 minuta [22]. Rastvor bikarbonata (8,4%NaHCO₃ sol.) sprečava štetno dejstvo jona K⁺ na srčani mišić i sprovodni sistem, i preusmerava kalijum iz krvi u ćelijske prostore [22]. Insulin aktivira Na⁺/K⁺-ATP-azu na membrani ćelija i doprinosi nakupljanju K⁺ unutar ćelija. Glukoza sa insulinom neophodna je da bi se sprečila hipoglikemija (50 mL 50% *dextrose* + 8-10 IJ actrapida *i.v.*

infuzja u toku 10 - 20 minuta). Smanjenje koncentracije K⁺ u serumu započinje nakon 20 - 30 minuta od infuzije [22]. Beta-2-adrenergički agonist (salbutamol) vezuje se za beta-2-receptore, aktivira Na⁺/K⁺-ATP-azu i podstiče nakupljanje kalijuma unutar ćelija. Koristi se u dozi od 10 - 20 mg preko *nebuliser-a* ili 0,5 mg *i.v.* [22].

Odstranjivanje K⁺ iz organizma vrši se upotrebom jono-izmenjivačkih smola. U kliničkoj praksi najčešće se koriste *Calcium resonium (calcium polystyrene sulphonate)* i *Resonium A (sodium polystyrene sulphate)* u dozi od 3 x 15 g/dnevno, a dejstvo nastaje za 2,0 - 3,0 časa [22]. Diuretici Henleove petlje koriste se za odstranjivanje kalijuma iz organizma putem povećane diureze. Kod bolesnika sa refarktarnom hiperkalemijom primenjuje se akutna hemodijaliza, a koncentracija kalijuma u serumu se može smanjiti za 1,2 - 1,5 mmol/L/h, ukoliko se koristi

rastvor za hemodijalizu bez kalijuma (koncentracija kalijuma u dijalizatu jednaka nuli) [22].

Teška metabolička acidoza (pH krvi < 7,2) oštećuje kontraktilnost miokarda, izaziva bradikardiju, vazodilataciju i hiperkaliemiju. U slučaju teške metaboličke acidoze (koncentracija bikarbonata u serumu 10-12 mmol/L) primenjuje se infuzija molarnog rastvora bikarbonata (8,4% NaHCO₃ sol.) u dozi od 100 - 300 mL/24h [3].

Preopterećenje intravaskularnog volumena posledica je smanjene ekskrecije Na⁺ i H₂O u akutnom oštećenju bubrega, a za posledicu može da ima i razvoj edema pluća. Povećana primena infuzione terapije, bez praćenja hemodinamskog statusa bolesnika, (merenje CVP) sa akutnim oštećenjem bubrega i oligo-anurijom može dovesti do hipervolemije i kongestije kapilara pluća [2]. U lečenju hipervolemije primenjuju se diuretici Henleove petlje [23]. Hemodinamski status bolesnika ima značajnu ulogu u započinjanju lečenja metodama za zamenu funkcije bubrega [3, 23].

Lečenje metodama za zamenu funkcije bubrega

Indikacije za lečenje metodama za zamenu funkcije bubrega - RRT (*Renal replacement therapy*) uključuju preopterećenje volumenom, hiperkaliemiju, tešku

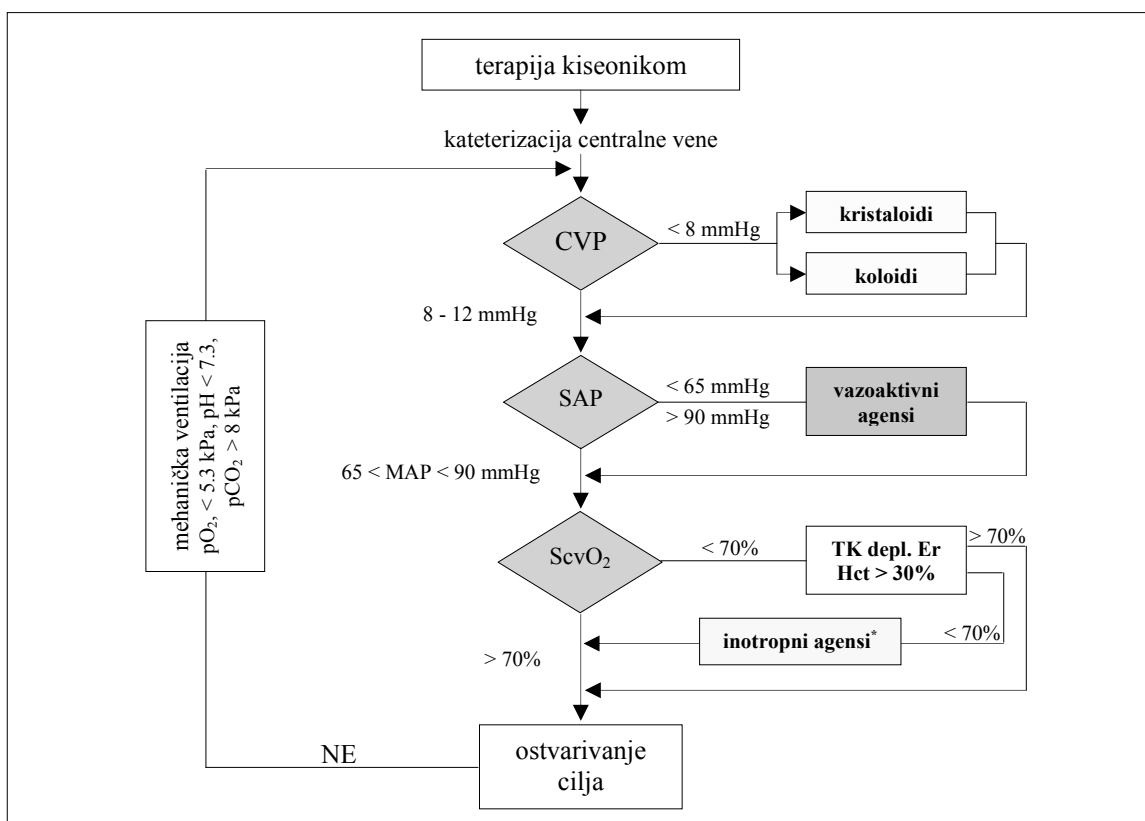
metaboličku acidozu i komplikacije azotemije (uremijska encefalopatija, uremijski perikarditis) [24, 25].

Za lečenje bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega mogu se koristiti intermitentni (IHD - intermitentna hemodijaliza) i kontinuirani modaliteti dijalizne terapije (CVVHD - kontinuirana veno-venska hemodijaliza, CVVHF - kontinuirana veno-venska hemofiltracija, CVVHDF - kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija) [24-28]. Intermitentna hemodijaliza primenjuje se kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa visokim vrednostima azotnih materija i izraženom hiperkaliemijom [24-28]. Kontinuirani modaliteti dijalizne terapije, u jedinicama intenzivnog lečenja, primenjuju se kod hemodinamski nestabilnih bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega, kod bolesnika sa sepsom i multiorganskom insuficijencijom (uključujući akutno oštećenje bubrega), kao i kod bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj edema mozga i bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre [29-36].

Zaključak

Rano izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj akutnog oštećenja bubrega i pravovremena primena strategije lečenja sprečavaju razvoj akutnog oštećenja bubrega i smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Shema 3. Algoritam za prevenciju akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa teškom sepsom i septičkim šokom



Modifikovano prema referencama [16, 17].

* dobutamin u dozi 2,5 μ/kg/min svakih 30 minuta sve dok ScvO₂ ne bude veća od 70%: maksimalna doza iznosi 20 μ/kg/min
CVP - centralni venski pritisak, SAP - srednji arterijski krvni pritisak, ScvO₂ - centralna venska saturacija kiseonikom

Literatura

1. Palevsky PM. Epidemiology of Acute Renal Failure: The Tip of the Iceberg. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(1): 6-7.
2. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute Renal Failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114(1): 5-14.
3. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J* 2006; 82(964): 106-16.
4. Levin A, Warnock DG, Mehta RV, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 1-4.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A for the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): R31.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4): R204-12.
7. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1314-9.
8. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, Ronco C, Shan SV, on behalf of the Acute Kidney Injury Network working group. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3(8): 439-42.
9. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28(3): 165-74.
10. Agrawal M, Swartz R. Acute Renal Failure. *Am Fam Physician* 2000; 61(7): 2077-88.
11. Needham E. Management of Acute Renal Failure. *Am Fam Physician* 2005; 72(9): 1739-46.
12. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Biomarkers in kidney and Heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 62-74.
13. Endre Z, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008; 13(2): 91-8.
14. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review. Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *NDT Plus* 2008; 1(6): 392-402.
15. Lameire N, van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury an in-depth narrative review. Part 2: Drugs in the prevention of acute kidney injury. *NDT Plus* 2009; 2(1): 1-10.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-77.
17. Otero RM, Nguyen HB, Haung DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited. *Chest* 2006; 130(5): 1579-95.
18. Rocca GD. Renal function and ICU. *Signa Vitae* 2007; 2(Suppl 1): 11-8.
19. Briguori C, Morenzi G. Contrast-induced nephropathy. *Pharmacological prophylaxis. Kidney Int* 2006; 69(Suppl 100): 30-8.
20. Lee P-T, Chou K-J, Liu C-P, Mar G-Y, Chen C-L, Hsu C-Y, et al. Renal Protection for Coronary Angiography in Advanced Renal Failure Patients by Prophylactic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1015-20.
21. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Poskurica M. Kontrastna nefropatija: definicija, patogeneza, dijagnostika, preventiva i lečenje. U: Akutna bubrežna insuficijencija: preventiva, dijagnostika i lečenje. Poskurica M. (ed). Inter print Kragujevac, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Kragujevac, 2009.p.59-76.
22. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006;73(2): 283-90.
23. Mehta RL, Cantarovich F, Shaw A, Hoste E, Murray P. Pharmacologic approaches for volume excess in acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31(2): 127-44. (45)
24. Mehta RL. Indications for Dialysis in the ICU: Renal Replacement vs. Renal Support. *Blood Purif* 2001; 19(2): 227-32.

25. Rivello ED, Christopher KB. Critical Care Nephrology: Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit. *Nephrology Rounds* 2006; 4(10): 1-6.
26. Rauf AA, Long KH, Gajic O., Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC. Intermittent Hemodialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Failure in the Intensive Care Unit: An Observational Outcomes Analysis. *J Intensive Care Med* 2008; 23(3): 195-203.
27. John S, Eckardt K-U. Replacement Therapy in the Treatment of Acute Renal Failure - Intermittent and Continuous. *Semin Dial* 2006; 19(6): 455-64.
28. Antoun TA, Palevsky PM. Selection of Modality of Renal Replacement Therapy. *Semin Dial* 2009; 22(2): 108-13.
29. Himmelfarb J. Continuous Renal Replacement Therapy in the Treatment of Acute Renal Failure: Critical Assessment Is Required. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(2): 385-9.
30. John S, Eckardt K-U. Renal Replacement Strategies in the ICU. *Chest* 2007; 132(4): 1379-88.
31. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systemic review. *Kidney Int* 2008; 73(5): 538-46.
32. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C for the Acute Kidney Injury Network. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 1-4.
33. Bouchard J, Mehta RL. Volume Management in Continuous Renal Replacement Therapy. *Semin Dial* 2009; 22(2): 146-50.
34. Udani AM, Murray PT. The Use of Renal Replacement Therapy in Acute Decompensated Heart Failure. *Semin Dial* 2009; 22(2): 173-9.
35. Joannidis M. Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis and Multisystem Organ Failure. *Semin Dial* 2009; 22(2): 160-4.
36. Davenport A. Continuous Renal Replacement Therapies in Patients with Liver Disease. *Semin Dial* 2009; 22(2): 169-72.

Kliničko odeljenje za bubrežne bolesti sa centrom za dijalize 'Prof. dr Vasilije Jovanović', KBC Zvezdara Beograd
Klinika za hirurgiju KBC Zvezdara
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ANEURIZME VASKULARNIH PRISTUPA ZA HEMODIJALIZU

ANEURYSM OF THE VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS

Aleksandar Janković, Jelena Adam, Marjan Ilić, Živka Djurić, Tatjana Damjanović,
Jovan Popović, Gordana Popović, Nada Dimković

Sažetak

Prevalenca aneurizmi (AVP) i pseudoaneurizmi (PAVP) vaskularnih pristupa kao i njihove posledice razlikuju se između različitih kliničkih istraživanja. Klinički, pored toga što smanjuju prostor za punkciju, mogu proticati asimptomatski ili zahtevati hiruršku intervenciju sa 'zatvaranjem' vaskularnog pristupa. Cilj ove studije je bio da utvrdi incidencu, morfološke karakteristike, faktore rizika i ishod AVP i PAVP u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama (HD).

Analizirani su vaskularni pristupi kod 181 bolesnika na HD: 149 sa AVF i 26 sa arteriovenskim graftom (AVG); 6 bolesnika sa trajnim vaskularnim kateterom isključeno je iz dalje analize. Svi bolesnici su dijalizirani minimum 12 sati nedeljno sa protokom krvi <250 ml/min (26%), 250 ml/min (33%) i iznad 250 ml/min (41%); na low-flux (LF) bilo je 30% bolesnika, a na high-flux (HF) polisulfonskoj membrani 70%, uključujući i 14% bolesnika na hemodijafiltraciji (HDF).

Bolesnici sa AVP/PAVP su podeljeni u 2 grupe na osnovu scoring sistema koji je uključio zbir dužine i širine aneurizme: Grupa I - skor manji od 10, Grupa II - skor veći od 10. Prisustvo AVP/PAVP korelirano je sa karakteristikama bolesnika, trajanjem HD i aktuelnog vaskularnog pristupa, vaskularnim kalcifikacijama, brzinom pulsog talasa, sa vrednostima iPTH i dozom metabolita vitamina D.

Promene u vidu AVP/PAVP detektovane su u 95 (54%) od 175 bolesnika. Većina bolesnika je imala jednu (30.5%) i dve (51.6%); ostali su imali tri (12.6%) ili čak četiri (5.3%) aneurizmalne promene. Širina AVP/PAVP je iznosila 1 cm (49.5%), 2 cm (40.3%) i 3 cm (10.2%). Dužina promena je bila: < 3 cm (34.8%), 3-5 cm (41.7%), 5-10 cm (22.3%) i >10 cm (1.2%). Nije bilo razlike među grupama bolesnika po pitanju godina starosti; međutim, bolesnici sa prisutnim AVP/PAVP su bili značajno duže na HD (112 meseci vs. 67 meseci), više ih je bilo na HF polisulfonskoj membrani (61 vs. 40) i ređe su bolovali od diabetesa (5 vs. 17). Bolesnici bez AVP/PAVP su imali viši skor vaskularnih kalcifikacija (mean rank: 63.2 vs. 51.1) koji je na granici statističke značajnosti,

kao i skor kalcifikacija vaskularnog pristupa (mean rank: 60.4 vs. 52.4; $p>0.05$) i vrednost brzine pulsog talasa (PWV; mean rank: 64.7 vs. 50.6; $p<0.05$). Vrednost iPTH bila je viša u bolesnika sa aneurizmama (mean rank: 93.6 vs. 88.1; $p>0.05$). Nije bilo statističke značajne razlike u ispitivanim varijablama između grupe I i grupe II. I pored visoke zastupljenosti aneurizmalnih promena, operisano je samo 14 bolesnika (7.7%). Kod drugih AVP/PAVP su bile ili asimptomatske ili nije postojala mogućnost kreiranja alternativnog vaskularnog pristupa. Nisu registrovani neželjeni događaji u vidu rupture i krvavljenja.

U prikazanoj grupi bolesnika registruju se aneurizmalne promene u visokom procentu. AVP/PAVP su češće u bolesnika koji su duže na HD, čija je osnovna dijagnoza policistična bolest bubrega ili glomerulonefritis, koji imaju veći protok krvi, nižu vrednost brzine pulsog talasa i koriste manju dozu vitamina D. AVP/PAVP su uglavnom asimptomatske i retko zahtevaju hiruršku reparaciju. Neophodno je iznaći sve faktore rizika da bi se izbeglo stvaranje aneurizmalnih promena vaskularnog pristupa. Još uvek ne postoje standardi koji će ukazati na blagovremenu reparaciju AVP/PAVP pre nastanka komplikacija.

Cljučne reči: Aneurizme i pseudoaneurizme vaskularnih pristupa, faktori rizika

Summary

The prevalence of vascular access aneurysm (VAA) and pseudoaneurysm (VAPA) differs between clinical reports, as well as its clinical consequence. Most remain asymptomatic but the others require surgical correction or even closure of AVF.

The aim of this single-centre study is to evaluate the prevalence, risk factors and outcome of VAA and VAPA in patients on regular hemodialysis.

We examined vascular access in 181 patients on regular hemodialysis: 149 with AVF, 26 with AVG and 6 with permanent vascular catheter (excluded from further analysis).

Patients were dialyzed 12 hours per week with blood flow rate of <250 ml/min (26%), 250 ml/min (33%) and above 250 ml/min (41%) by using low-flux (30%) and high flux polysulphone membranes (70%), including HDF (14%).

Patients with VAA/VAPA were classified into 2 groups according to the scoring system (length + width, cm): Group I (score <10), Group II (score >10). VAA/VAPAs were correlated with patients' characteristics, duration of dialysis and duration of current VA, vascular calcification data (revealed by X-ray), iPTH and dose of vitamin D metabolites.

Aneurismal/pseudoaneurismal changes of vascular access were detected in 95 (56%) out of 175 patients. Majority of patients had one (30.5%) and two (51.6%) aneurysms; other had three (12.6%) or even four aneurysms (5.3%). The width of aneurysms was 1 cm (49.5%), 2 cm (40.3%) and 3 cm (10.2%). The length of aneurysms was less than 3 cm (34.8%), 3-5 cm (41.7%), 5-10 cm (22.3%) and >10 cm (1.2%). There was no significant difference between patient's age; however, patients with VAA/VAPA were significantly longer on hemodialysis (112 vs. 67 months), most of them were on HF HD (61 vs. 40), and rarely had diabetes (5 vs.17). Patients w/o VAA/VAPA had higher: overall vascular calcification score (mean rank: mean rank: 63.2 vs. 51.1, $p>0.05$), VA calcification score (mean rank: 60.4 vs. 52.4; $p>0.05$) and pulse wave velocity (mean rank: 64.7 vs. 50.6; $p<0.05$). Plasma iPTH value was higher in patients with VAA/VAPA (mean rank: 93.6 vs. 88.1; $p>0.05$). Despite of high percentage of aneurysms, only 14 were operated (14%). The others were either asymptomatic or there were no possibility to create the alternative vascular access. Still, no accidents were detected.

In our group of patients, there is high percent of aneurismal complications of VA in the region of anastomosis and along the places of venipunctures. Aneurysms are more frequent in patients with longer dialysis vintage, with longer use of actual vascular access and in those with sHPT. VAA/VAPAs are usually asymptomatic and rarely require surgical treatment. Additional effort is needed to avoid dilated regions of fistulas and to prevent further progression toward aneurysms/pseudoaneurysms.

Key words: *Aneurysm nad pseudoaneurysm of vascular access, risk factors*

Uvod

Dobar vaskularni pristup predstavlja preduslov uspešnog lečenja bolesnika hemodijalizama (HD). Vrsta vaskularnog pristupa utiče na mortalitet, te je ustanovljeno da je on viši kod bolesnika kojima se HD obavlja preko vaskularnog katetera (15.2%) nego kod onih koji imaju arteriovenski graft-AVG (9.1%), a najmanji je kod bolesnika sa funkcionalnom

arteriovenskom fistulom (AVF, 7.3%).¹ Slični rezultati dobijeni su i CHOICE studijom kojom je pokazano da je mortalitet kod bolesnika čija se HD obavlja preko vaskularnog katetera bio 16.1%, kod bolesnika sa AVG 14.2%, a kod bolesnika sa AVF 11.7%.² U Americi, komplikacije povezane sa vaskularnim pristupom kao i prestanak rada vaskularnih pristupa predstavljaju najčešći razlog hospitalizacije bolesnika na HD.³

Najčešće komplikacije arteriovenskih (AV) pristupa su: stenoza, tromboza, ishemija i edem ekstermiteta, formiranje aneurizmi i pseudoaneurizmi, neuspeh u sazrevanju, infekcije i zastojna srčana slabost. Među nabrojanim komplikacijama, najmanje je literaturnih podataka koji obrađuje problem aneurizmi vaskularnih pristupa (AVP) i pseudoaneurizmi vaskularnih pristupa (PAVP). Stoga je cilj ove studije preseka bio da se utvrdi:

učestalost i morfološke karakteristike AVP/PAVP u grupi bolesnika na HD
postojanje faktora rizika za pojavu AVP/PAVP
ishod AVP/PAVP

Bolesnici i metode

Bolesnici

Ovom studijom obuhvaćen je 181 bolesnik na hroničnom programu lečenja HD u Kliničkom odeljenju za bolesti bubrega i poremećaje metabolizma sa dijalizom Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“ u Beogradu duže od 6 meseci. Svi bolesnici imali su tri hemodijalizna tertmana nedeljno u trajanju od 4 sata. Prisustvo AVP/PAVP utvrđivano je kliničkim pregledom, a morfološke karakteristike aneurizmatičkih promena bile su objektivizirane standardnim merenjem u dve dimenzije (dužina, širina), a izražene u centimetrima. Za svakog bolesnika kod kojeg je utvrđeno prisustvo AVP/PAVP određen je skor aneurizme koji je dobijen sabiranjem dužine i širine odgovarajuće promene. Na osnovu skora aneurizme bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa I sa skorom aneurizme ispod 10 i grupa II kod kojih je skor aneurizmi iznad 10.

U analizu su uključeni i podaci dobijeni iz medicinske dokumentacije za svakog bolesnika:

starost bolesnika
osnovna bolest koja je dovela do potrebe za zamenom bubrežne funkcije
dužina lečenja hemodijalizama
vrsta dijalizne membrane koju koriste
vrsta vaskularnog pristupa koji imaju
protok krvi kroz vaskularni pristup tokom HD
korišćenje i doza preparata vitamina D
broj intervencija na vaskularnim pristupima.

Svi bolesnici su bili na bikarbonatnoj HD minimum 12 sati nedeljno. Aktuelni vaskularni pristup je bio: 149 bolesnika je imalo AVF, 26 bolesnika arteriovenski graft (AVG) i 6 bolesnika je imalo trajni (Hickman) vaskularni kateter (isključeni iz daljeg istraživanja).

Tokom HD protok krvi je bio manji od 250 ml/min u 45 bolesnika (26%), 58 bolesnika (33%) imalo je protok krvi od 250 ml/min i 72 bolesnika, (45%) je imalo protok krvi veći od 250 ml/min. Hemodijalizu na niskopropusnoj (low-flux, LF) polisulfonskoj membrani imalo je 53 (30%) bolesnika a na visokopropusnoj membrani (high-flux, HF) polisulfonskoj membrani 122 (70%) bolesnika od kojih je 24 (14%) bilo na hemodijafiltraciji.

Metode

Odredjivane su vrednosti intaktnog parathormona (iPTH) korišćenjem hemiluminiscencnog eseja (DPC, Diagnostic Product Corporation, USA). Vrednosti iPTH kontrolisane su dva puta godišnje. Uzeta je srednja vrednost za poslednjih godinu dana pre ispitivanja.

Konvencionalnim radiografskim pregledom karlice, šaka i predela arterio-venske fistule registrovane su linearne kalcifikacije na ilijačnim i femoralnim arterijama, ularnoj, radijalnoj i interdigitalnim arterijama kao i u proksimalnom delu radijalne i ularne arterije i u predelu šanta. Te kalcifikacije su definisane kao kalcifikacije medije (AKM).

Skoriranje kalcifikacija medije vršeno je putem Adragao skora. RTG snimk karlice i šaka podeljen je na po 4 polja sa dve zamišljene linije; horizontalna linija na snimku karlice ide iznad glavica butne kosti, vertikalna linija duž pršljenova. Na snimku šaka, odvojeno za svaki šaku, horizontalna linija ide gornjim delom metakarpalnih kosti. Prisustvo isključivo linearnih kalcifikacija u svakom polju brojano je kao 1, odsustvo 0. Konačan skor je suma svih polja, rangiran od 0 do 8.4 Ukupnom skor je dodat RTG skor vaskularnog pristupa tako što su analizirane linearne kalcifikacije radijalne i ularne arterije kao i AV šanta. Detekcija linearnih kalcifikacija na svakoj od tih struktura računata je kao 1, odsustvo 0, (rangirano od 0-3).5 Ukupan skor (Adragao + skor AVF) rangiran je od 0-11. Analiza svakog filma vršena je od strane tri nezavisna ispitivača, neupućenih u informacije o bolesnicima.

Brzina pulsog talasa procenjivana je korišćenjem Complior SP sistema (Artech Medical, Pantin, France) korišćenjem dva senzora (karotidni i femoralni) za simultanu procenu brzine pulsog talasa na relaciji između femoralne arterije i tačke iznad sternuma. Obučeni istraživač obavljao je po dva merenja za svakog bolesnika.

Za obradu i analizu dobijenih podataka u prikazanoj studiji korišćen je SPSS program. Podaci su prikazani kao apsolutni brojevi i procenti za diskretne varijable i srednje vrednosti za kontinualne varijable. Medijana i interkvartilni rang korišćeni su za kontinualne varijable u slučaju kada nisu imale normalnu raspodelu. Statistička analiza je uključivala metode eksploratorne

analize (deskriptivna i analitička statistika). Za kategorijske varijable, korišćeni su χ^2 test, Likelihood Ratio i Fišerov egzakt test, za utvrđivanje međusobnih razlika i stepena povezanosti. Za međugrupnu analizu u slučaju varijabli sa normalnom raspodelom korišćen je Studentov t test. U slučaju kada varijable nisu imale normalnu raspodelu, razlika između grupa analizirana je Mann-Whitney testom. Rezultati su prikazani tabelarno. Za sva poredjenja, $p \leq 0.05$ smatran je statistički značajnim.

Rezultati

Učestalost AVP/PAVP i morfološke karakteristike

U ovu studiju je bio uključen 181 bolesnik koji se duže od 6 meseci nalaze na lečenju ponavljanim HD (prosečna starost: 62.5 ± 11.0 godina). Anemurizmske promene detektovane su kod 95 bolesnika (56%). Njih 91 je kao vaskularni pristup imalo AVF (91/149; 61%), a četvoro AVG (4/26; 15%).

Tabela 1. Učestalost, dužina i širina AVP/PAVP

Broj AVP/PAVP	Broj (%) bolesnika
1	31 (31%)
2	48 (51%)
3	12 (13%)
4	5 (5%)
Širina AVP/PAVP	
1cm	91 (50%)
2cm	74 (40%)
3cm	18 (10%)
Dužina AVP/PAVP	
<3cm	40 (22%)
3-5cm	77 (42%)
5-10cm	64 (35%)
>10cm	2 (1%)

Iz tabele 1 se može videti da od ukupnog broja bolesnika sa AVP/PAVP, nešto više od polovine imaju dve anemurizmske promene na svom vaskularnom pristupu, a da 5 bolesnika ima čak 4 promene. Polovina anemurizmske promena je širine 1cm, a 10% AVP/PAVP ima širinu od 3cm, dok je najveći broj anemurizmske promena dužine 3-5cm (42%).

Faktori rizika za nastanak AVP/PAVP

Tabelom 2 prikazani su rezultati analize uticaja pojedinih faktora rizika na prisustvo AVP/PAVP, kao i njihov uticaj na skor aneurizme.

Uočava se statistički značajna povezanost između prisustva AVP/PAVP i brzine protoka krvi kroz vaskularni pristup, broja trajnih pristupa u prošlosti, broja ranih komplikacija na vaskularnom pristupu, brzine pulsog talasa (PWV), doze vitamina D i dijaliznog staža. Uticaj kalcifikacija vaskularnog pristupa na pojavu AVP i PAVP je na granici statističke značajnosti. To znači da su bolesnici sa

AVP/PAVP bili duže na HD, postojeći vaskularni pristup je duže korišćen i na njemu je bilo manje hirurških reintervencija. Kod bolesnika sa aneurizmana, protok krvi kroz vaskularni pristup je bio veći, a brzina pulsno talasa manja u odnosu na

bolesnike bez aneurizmi. Ovi bolesnici su uzimali prosečno manje doze vitamina D.

Statističkom analizom nije ustanovljena značajna razlika u ispitivanim varijablama između bolesnika sa skorom aneurizme ispod 10 i preko 10.

Tabela 2. Uticaj različitih faktora rizika na prisustvo aneurizmatičkih promena

* Mann-Whitney test

	Prisustvo AVP/PAVP			skor aneurizme		
	DA (mean rank)	NE (mean rank)	p*	grupa I	grupa II	p**
starost	91,0	91,0	0,995	61,3	62,7	0,503
protok krvi	105,8	74,7	0,000	5,9	16,4	0,986
broj early failure	84,7	97,9	0,004	0,09	0,05	0,547
ukupan skor kalcifikacija***	51,09	63,3	0,059	5,15	4,4	0,336
kalcifikacija AV pristupa	52,4	60,4	0,197	1,12	0,9	0,321
PWV	50,6	64,7	0,031	9,95	9,33	0,292
PTH	93,6	88,1	0,483	447,63	479,6	0,784
doza vitamina D****	29,5	39,9	0,028	1,8	1,6	0,555
meseci na HD	112,9	67,69	0,000	103,7	125,9	0,079

** Studentov t test

*** Adragao skor kalcifikacija + skor kalcifikacija AV pristupa

**** broj tableta od 25mcg/nedeljno

Tabela 3. Uticaj vrste dijaliznog tretmana, osnovne dijagnoze, korišćenja vitamina D, prisustva diabetes mellitus-a i hipertenzije na prisustvo AVP/PAVP i skor aneurizme

	Prisustvo AVP/PAVP			Skor aneurizme		
	DA	NE	p	grupa I	grupa II	p
Vrsta dijaliznog tretmana						
LFHD	19 (20.0%)	36 (41.9%)	0,006	10 (17.9%)	9 (23.1%)	0,711
HFHD	61 (64.2%)	40 (46.5%)		36 (64.3%)	25 (64.1%)	
HDF	15 (15.8%)	10 (11.6%)		10 (17.9%)	5 (12.8%)	
Osnovna dijagnoza						
HTA	44 (46.3%)	39 (45.3%)	0,043	30 (53.6%)	14 (35.9%)	0,08
DM	4 (4.2%)	15 (17.4%)		4 (7.1%)	0 (0%)	
ADPKD	15 (15.8%)	6 (7.0%)		9 (16.1%)	6 (15.4%)	
Pyelonephritis	17 (17.9%)	16 (18.6%)		6 (10.7%)	11 (28.2%)	
GN	12 (12.6%)	7 (8.1%)		5 (8.9%)	7 (17.9%)	
Nepoznata	3 (3.2%)	3 (3.5%)		2 (3.6%)	1 (2.6%)	
Korišćenje vitamina D						
Da	37 (38.9%)	29 (33.7%)	0,466	25 (44.6%)	12 (30.8%)	0,173
Ne	58 (61.1%)	57 (66.3%)		31 (55.4%)	25 (44.6%)	
Diabetes mellitus						
Da	5 (5.3%)	17 (19.8%)	0,003	5 (8.9%)	0 (0%)	0,055
Ne	90 (94.7%)	69 (80.2%)		51 (91.1%)	39 (100%)	
Hypertensio arterialis						
Da	43 (45.3%)	44 (51.2%)	0,428	30 (53.6%)	13 (33.3%)	0,051
Ne	52 (54.7%)	42 (48.8%)		26 (46.4%)	26 (66.7%)	

Tabelom 3 prikazan je uticaj osnovne dijagnoze, vrste dijaliznog tretmana, korišćenja vitamina D, kao i postojanja diabetes mellitusa i povišenog krvnog pritiska na prisustvo AVP/PAVP i na skor aneurizme.

Iz table se vidi da su aneurizmatičke promene češće prisutne kod bolesnika kod kojih je osnovna bolest policistična bolest bubrega (ADPKD) i glomerulonefritis (GN), a ređe ukoliko je osnovna bolest diabetes mellitus. Povišen krvni pritisak nije značajnije uticao na prisustvo AVP/PAVP, ali vrsta dijaliznog tretmana jeste: bolesnici lečeni primenom high-flux membrane imali su češće aneurizmatičke promene. Uočava se i da nema statistički značajne razlike u ispitivanim varijablama između bolesnika sa skorom aneurizme ispod 10 i preko 10.

Ishod AVP/PAVP

Do sada je zbog postojanja AVP/PAVP operisano 14 bolesnika. Kod još 16 bolesnika zbog progresivnog rasta aneurizmalnih promena postoji potreba za hirurškom intervencijom, ali se najčešće odustaje zbog nemogućnosti kreiranja alternativnog vaskularnog pristupa. Kod ostalih bolesnika operativno lečenje nije indikovano obzirom da su promene asimptomatske. Nažalost, radom nisu obuhvaćene promene u protoku krvi kroz vaskularni pristup van HD, kao ni posledice eventualno povećanog protoka kroz AVP/PAVP na kardiovaskularni sistem. Ovakva posledica bila bi indikacija za operativno lečenje.

Diskusija

Poznato je da nekoliko faktora vodi nastanku aneurizmi i pseudoaneurizmi AV pristupa: neadekvatna hemostaza i ekstravazacija krvi iz ubodnih mesta nakon vađenja igala za hemodijalizu, slabost zida venskog krvnog suda koja nastaje zbog čestih punkcija, oštećenje proteze čestim punkcijama. Pored ovih razloga nastanka aneurizmatičkih proširenja, dodatnu ulogu ima i degradacija elastina, kolagena i drugih sastojaka zida krvnih sudova posredovano angiotenzinom II i transformišućim faktorom rasta β (TGF β). Verovatan je i uticaj matrix metaloproteinaza (MMP). Ove proteolitičke enzime luče vaskularne glatko-mišićne i inflamatorne ćelije.^{6,7,8} Utvrđena je visoka koncentracija u plazmi MMP-9 kod bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte, 9 dok su miševi koji su genetski deficijentni u MMP-2 i MMP-9 rezistentni na nastanak aneurizmi.⁶

S obzirom na mogući uticaj angotenzina II i TGF β u nastanku AVP i PAVP, primena ACE-inhibitora i/ili pentoksifilina bi mogla biti korisna u sprečavanju njihovog nastanka. Međutim, randomizovana klinička ispitivanja u vezi sa primenom ovih lekova nisu sprovedena. Upotreba statina, koji značajno smanjuju inflamacijom indukovanu sintezu azot monoksida (NO), MMP-2 i MMP-9 u zidu krvnog suda, ispitivana je samo u miševa.¹⁰ Potencijalna

korisna uloga Doksiciklina (DOX) poznatog inhibitora matrix metaloproteinaza11 na nastanak AVP i PAVP proučavana je od strane Diskina i saradnika. Oni su u svojoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 318 bolesnika na redovnom programu lečenja hemodijalizama dokazali da bolesnici koji su primali DOX imaju manji rizik od formiranja AVP/PAVP od onih koji su lečeni drugim antibioticima.¹²

Aneurizmatičke promene AVF i AVG retko su bile predmet kliničkih istraživanja iako predstavljaju čestu i potencijalno opasnu komplikaciju vaskularnih pristupa. U našem istraživanju učestalost AVP/PAVP sreće se u 56% bolesnika što se može uporediti sa rezultatima Derakhshanfara i saradnika. U njihovoj studiji učestalosti komplikacija vaskularnih pristupa aneurizmatičke promene su detektovane kod 51% bolesnika.¹³ Brems i sar. su u svom petogodišnjem istraživanju komplikacija i preživljavanja AV pristupa samo kod 6% bolesnika uočili nastanak AVP/PAVP,¹⁴ dok je Raju prijavio nastanak aneurizmatičkih promena kod 16% bolesnika.¹⁵ Moguće je da se radi o različitim populacijama bolesnika sa drugačijom dužinom boravka na hemodijalizi.

Razlog ovako visoke frekvence prisustva AVP/PAVP mogao bi se potražiti u načinu kanulacije (uboda) vaskularnog pristupa. I dalje se najčešće koristi tehnika promene mesta uboda na svakoj hemodijalizi (rope-ladder technique) što je teško postići kod pacijenata sa kratkom AVF i kod onih kod kojih je inače kanulacija AV pristupa otežana.¹⁶ Dve grupe istraživača iz Holandije (Verhallen AM i sar.; van Loon MM) su nezavisno jedna od druge, prijavile nižu incidencu formiranja AVP/PAVP kod pacijenata kod kojih se koristi tehnika kanulacije istog mesta na svakoj hemodijaliznoj proceduri (buttonhole technique).^{16,17}

U našem istraživanju pokazano je da osnovna bolest ima statistički značajan uticaj na prisustvo aneurizmatičkih promena. Tačnije, češće je njihovo prisustvo kod bolesnika koji su zbog policistične bolesti bubrega i zbog različitih formi glomerulonefritisa na hroničnom programu lečenja HD. Istovremeno, bolesnici kod kojih je diabetes mellitus osnovna bolest retko imaju AVP/PAVP. Sličan rezultat je dobijen kada su poređene grupe bolesnika koje imaju/nemaju diabetes mellitus (bez obzira da li je to osnovna bolest ili kasnije stečena), gde je statistički značajno manji broj aneurizmatičkih promena u grupi bolesnika koji imaju dijagnozu dijabetesa. Poređenje prisustva AVP/PAVP u pacijenata koji se leče/ne leče od povišenog krvnog pritiska nije dobijena statistički značajna razlika. Ove rezultate je teško objasniti imajući u vidu nepovoljan uticaj dijabetesa i hipertenzije na krvne sudove. Moguće je da se kod ovih bolesnika češće sreću krti, kalcifikovani krvni sudovi no kod drugih što može biti 'zaštita' od aneurizmatičkih proširenja.

Utvrđivanje ostalih faktora koji utiču na nastanak AVP/PAVP zahteva prospektivno istraživanje. U našoj studiji pokazano je da dužina boravka na programu lečenja ponavljanim hemodijalizama statistički visoko značajno utiče na prisustvo AVP/PAVP. Ako uz ovaj parametar dodamo i da je manji broj kreiranih trajnih vaskularnih pristupa statistički visoko značajan faktor za prisustvo aneurizmalnih promena, dolazimo do zaključka da je značajan faktor koji vodi nastanku AVP/PAVP što duže korišćenje istog vaskularnog pristupa. Vrsta dijalizne membrane koja se koristi za proces hemodijalize i protok krvi su se takođe pokazali statistički visoko značajnim faktorima, uz napomenu da je prisustvo AVP/PAVP češće kod bolesnika koji se dijaliziraju preko HF (high-flux) polisulfonske dijalizne membrane i koji imaju veći protok krvi tokom dijalizne procedure. Starost pacijenata nema uticaja na prisustvo aneurizmalnih promena. Slični podaci u literaturi nedostaju.

Poznato je da u hroničnoj bubrežnoj slabosti, kao posledica poremećaja metabolizma minerala i kosti, može doći do razvoja metastatskih kalcifikacija kako u mekim tkivima tako i u krvnim sudovima. Pored pasivnog procesa taloženja kalcijuma i fosfata u krvnim sudovima, nastanku vaskularnih kalcifikacija vodi i aktivan proces koji podrazumeva transformaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija u ćelije slične osteoblastima.¹⁹ U terapijskom smislu može se delovati višestruko: dijeta sa niskim unosom fosfata, vezivači fosfata, aktivni metaboliti vitamina D, kalcimimetici. Ukoliko se primenom ovih mera ne postigne odgovarajuća kontrola serumskih koncentracija Ca, P i iPTH, može se pristupiti i paratireoidektomiji sa ciljem uklanjanja uvećanih paratireoidnih žlezda.²⁰ Još uvek se ne zna uticaj parametara metabolizma minerala na nastanak aneurizmalnih promena na vaskularnom pristupu.

U našoj studiji uticaj brzine pulsog talasa na prisustvo AVP/PAVP pokazao se statistički značajnim, skor kalcifikacija je bio na granici statističke značajnosti, dok je uticaj kalcifikacija AV pristupa bio bez statističke značajnosti. Karakteristično za sva tri faktora je da je prosečan rank bio veći u grupi bolesnika koji nisu imali AVP/PAVP. Ovakve rezultate možemo protumačiti kao nemogućnost kalcifikovanih

krvnih sudova da učestvuju u nastanku aneurizmalnih promena. U broju bolesnika koji koriste vitamin D nije bilo statističke značajnosti između ispitivanih grupa, ali je pokazano da postoji statistički značajna razlika u dozi vitamina D koja je prosečno veća kod bolesnika koji nemaju AVP/PAVP. I ovaj rezultat se može povezati sa postojanjem vaskularnih kalcifikacija jer se vitamin D koristi u lečenju poremećaja metabolizma minerala i kosti čija je jedna od posledica i postojanje vaskularnih kalcifikacija.

Uočeno je da nema statistički značajne razlike ni u jednom faktoru rizika kada govorimo o njihovom uticaju na skor aneurizma, izuzev granične statističke značajnosti kada je poreden uticaj postojanja/nepostojanja diabetes mellitus-a i povišenog krvnog pritiska. Pokazano je da je češće prisustvo DM i HTA kod onih bolesnika koji imaju niži skor aneurizme.

Poređenje faktora rizika u nastanku AVP/PAVP i u skor aneurizme u naših bolesnika teško je interpretirati obzirom da slični rezultati u literaturi nedostaju.

Zaključak

Učestalost aneurizmalnih promena u ispitivanoj populaciji bolesnika na HD je velika (56%) i u nešto više od 2/3 bolesnika (69%) višestruka. Na prisustvo AVP/PAVP pozitivno utiču određene etiološke dijagnoze (ADPKD, GN), duži dijalizni staž, duže korišćenje jednog vaskularnog pristupa, HD sa visokopropusnim membranama i veći protok krvi tokom hemodijalize. Od ukupnog broja bolesnika sa aneurizmalnim promenama samo 14 (14.7%) bolesnika je operisano što je manje od indikovanog broja. Ostale AVP/PAVP su ili asimptomatske ili ne postoji mogućnost kreiranja alternativnog vaskularnog pristupa, pa se aneurizmalni ozmenjen vaskularni pristup koristi sa posebnim oprezom. Potrebna su detaljnija ispitivanja kardiovaskularnih komplikacija vezanih za AVP/PAVP koja bi uz ostala saznanja omogućila uvođenje strategije prevencije i terapije (posebno hirurške) AVP/PAVP u hemodijaliznih bolesnika.

Literatura

1. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:620-26.
2. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Fink NE, Coresh J; CHOICE Study. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(5):1449-55.
3. US Renal Data System. USRDS annual data report: atlas of chronic kidney disease in the United States. [online 2007] [accessed 6 August 2008]. Available from <http://www.usrds.org/atlas.htm>

4. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(6):1480-8.
5. Schlieper G, Krüger T, Djuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers LJ et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74(12):1582-7.
6. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002; 110(5):625-32.
7. Wilson WR, Anderton M, Schwalbe EC, Jones JL, Furness PN, Bell PR et al. Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Circulation* 2006; 113(3):438-45.
8. Longo GM, Buda SJ, Fiotta N, Xiong W, Griener T, Shapiro S, Baxter BT. MMP-12 has a role in abdominal aortic aneurysms in mice. *Surgery* 2005; 137(4):457-62.
9. Wilson WR, Anderton M, Choke EC, Dawson J, Loftus IM, Thompson MM. Elevated plasma MMP1 and MMP9 are associated with abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35(5):580-4.
10. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2008; 39(4):1276-85.
11. Lovejoy B, Welch AR, Carr S, Luong C, Broka C, Hendricks RT et al. Crystal structures of MMP-1 and -13 reveal the structural basis for selectivity of collagenase inhibitors. *Nat Struct Biol* 1999; 6(3):217-21.
12. Diskin C, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Doxycycline may reduce the incidence of aneurysms in haemodialysis vascular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(5):959-61.
13. Derakhshanfar A, Gholyaf M, Niayesh A, Bahiraii S. Assessment of frequency of complications of arteriovenous fistula in patients on dialysis: a two-year single center study from Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5):872-5.
14. Brems J, Castaneda M, Garvin PJ. A five-year experience with the bovine heterograft for vascular access. *Arch Surg* 1986; 121(8):941-4.
15. Raju S. PTFE grafts for hemodialysis access. Techniques for insertion and management of complications. *Ann Surg* 1987; 206(5):666-73.
16. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsveld BC. Cannulating in haemodialysis: rope-ladder or buttonhole technique? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2601-4.
17. van Loon MM, Goovaerts T, Kessels AG, van der Sande FM, Tordoir JH. Buttonhole needling of haemodialysis arteriovenous fistulae results in less complications and interventions compared to the rope-ladder technique. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):225-30.
18. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45 Suppl 1:S26-9.
19. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(6):525-31.
20. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int* 2009; 76:S1-S2.

Klinika za urologiju i nefrologiju, Nefrološko odeljenje, Klinički centar „Kragujevac“,
Medicinski fakultet, Kragujevac

BENIGNA NEFROSKLEROZA - PRECENJENA DIJAGNOZA?

BENIGN NEPHROSCLEROSIS - OVERESTIMATED DIAGNOSIS?

Mileta Poskurica, Dejan Petrović, Tatjana Lazarević, Tatjana Labudović

Sažetak

Esencijalna arterijska hipertenzija je vodeće kardiovaskularno oboljenje u svetu. Zavisno od težine, dužine trajanja i efikasnosti lečenja mogu se očekivati brojne sistemske komplikacije, od kojih su najčešće kardiovaskularne, bubrežne i moždane. Jedna od čestih bubrežnih komplikacija esencijalne arterijske hipertenzije je benigna nefroangioskleroza (BNS), mada se histološki slične promene mogu naći i kod nehipertenzivnih dijabetičara, starijih osoba, ali u neznatnoj meri i kod zdravih osoba srednje životne dobi. Bubrežne promene karakteristične za ovaj entitet podrazumevaju: zadebljanje zidova malih arterija i arteriola bubrega zbog fibromuskularne displazije medije, suženje njihovog lumena, kolaps i sklerozu glomerula, sa ishemijskim promenama tubulointercijuma. Hemodinamski stres prouzrokovan pulsatornim protokom krvi neposredni je uzrok preoblikovanja zidova arterija i arteriola zbog gubitka autoregulacije glomerulskog protoka, usled čega se sprečava direktna transmisija sistemskog krvnog pritiska u glomerule. Poremećaj ima najčešće sporo progresivni tok, pa ipak 25-30% bolesnika posle više decenija razvijaju terminalnu hroničnu slabost bubrega (THSB).

Ključne reči: arterijska hipertenzija, benigna nefroangioskleroza, vaskularne bolesti bubrega

Abstract

Essential hypertension is a major cardiovascular disease in the world today. Depending on the severity, duration and efficacy of treatment numerous systemic complications may be expected, and of those the most common are cardiovascular, kidney and brain. One of the most common renal complications caused by essential hypertension is a benign nephroangiosclerosis, although histologically similar changes may be found in nonhypertensive diabetics, in the elderly, and to a negligible extent in healthy middle age subjects. Renal changes characteristic of this entity include: thickening of the walls of small arteries and arterioles due to renal fibromuscular media dysplasia, narrowing of their lumen, glomerular collapse and sclerosis with ischemic tubulointerstitial injury. Hemodynamic stress caused by pulsatile blood flow is the direct cause of the remodelling

of the walls of arteries and arterioles due to loss of autoregulation of glomerular flow which normally prevents direct transmission of systemic blood pressure into the glomerules. This disorder usually has slowly progressive course, and yet 25-30% of patients develop end-stage renal failure after several decades.

Key words: arterial hypertension, benign nephroangiosclerosis, renal vascular disease

Uvod

Benigna nefro(angio)skleroza (BNS) označava klinički sindrom za koji se često koristi sinonim "hipertenzivna nefro(angio)skleroza" (HNS) i tradicionalno označava dugotrajno prisustvo esencijalne arterijske hipertenzije, hipertenzivne retinopatije nižeg stepena, hipertrofije leve komore, blage proteinurije sa nespecifičnim sedimentom urina i ne tako retko, sporo progresivnu bubrežnu slabost [1, 2].

Utvrđeno je da oko 5% populacije starije od 40 god. ima oko 10% sklerotičnih glomerula a da pri tome nemaju poznato bubrežno oboljenje ili arterijsku hipertenziju [3].

Arterijska hipertenzija (HTa) daleko je najčešće kardiovaskularno oboljenje sa neujednačenom prevalencom u pojedinim regionima u svetu, i po pravilu je u skladu sa stepenom ekonomske razvijenosti. Za hipertenziju veću 140/90 mmHg, u Americi ona iznosi oko 30%, a u Evropi nešto ispod 25% i povećava se starošću, dostižući vrednost od preko 60% kod osoba starijih od 65 godina [4,5,6].

Prema podacima iz američkog (USRDS) registra, hipertenzivna nefroangioskleroza je kod oko 25% slučajeva uzrok nastanka THBS, a prema EDTA registra incidenca u Evropi iznosi oko 12%, a u Aziji i Dalekom istoku između 6 i 7 %. Bolest je 4-6 puta češća kod muškaraca crne rase, nego kod belaca [7,8].

Patologija

Makroskopski, bubrezi su normalne veličine ili nešto manji, simetrični, sitno zrnasto granulirane površine. Korteks je na preseku tanji sa prominentnim lučnim i interlobularnim arterijama.

Na svetlosnoj mikroskopiji uočavaju se sledeće promene [1,2]:

a) suženje lumena interlobarnih i lučnih arterija i arteriola usled zadebljanja i hijalinizacije njihovih zidova,

b) fibromuskularna displazija velikih arterija, tj. debljanje zidova usled duplikature lamine elastice interne i povećanog sadržaja kolagena u mediji koji nadomesta mestimično nedostajuće glatke mišićne ćelije,

c) različiti stepen skleroze glomerula sa zadebljanom Bowmanovom kapsulom,

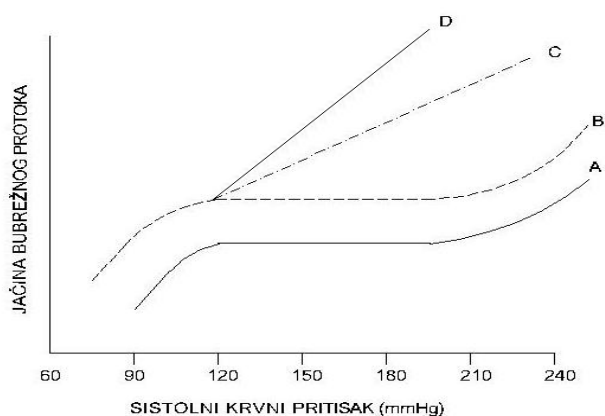
d) bazalna membrana glomerulskih kapilara je zadebljana, deluju kao "izgužvani", a lumen kapilarnih petlji je segmentno ili difuzno obliterisan,

e) ishemijska atrofija tubula sa različitim stepenom intersticijumske fibroze.

Imunofluorescentna mikroskopija ne daje karakterističan nalaz u ovom poremećaju.

Patofiziologija

U normalnim okolnostima visina krvnog pritiska u kapilarnoj mreži glomerula ne menja se dok su vrednosti sistemskog sistolnog krvnog pritiska manje od 210 mmHg, dijagram 1 A. Ukoliko postoji značajna vazodilatacija bubrežnih arterija (rani stadijum dijabetesa ili unilateralna nefrektomija) autoregulacija je očuvana ali je na "višem novou" (B). Subtotalna (5/6) nefrektomija bez (C) ili sa primenom vazodilatatornih lekova (D) dovode do gubitka autoregulacije, pa se veličina sistolnog krvnog pritiska može "direktno preneti" na glomerulsku kapilarnu mrežu [9].



Dijagram 1.- Autoregulacija jačine bubrežnog protoka krvi u zavisnosti od visine krvnog pritiska [prema referenci (9)]

Konstrikcija aferentne arteriole predstavlja snažan fiziološki zaštitni mehanizam od stresnog uticaja hipertenzije na glomerulsku kapilarnu mrežu.

Pulsatorni hemodinamski udar sa unutrašnje strane krvnog suda deluje kao mehanički stres na endotel i ostale slojeve arterijskog zida, uključujući i glatke mišićne ćelije (g.m.ć.) medije [10].

Generalno uzev, glavni efekti hemodinamskog stresa najviše se ispoljavaju na tzv. "rezistentnim" arterijama i arteriolama prečnika između 300 i 15 μm , koje na porast luminalnog pritiska miogenički reaguju povećanjem tonusa zida. To su mesta najvećeg otpora, pa se krvni pritisak u njima značajno smanjuje [11].

Prema Laplace-ovom zakonu, stres zida krvnog suda (σ) direktno je srazmeran veličini transmuralnog (intraluminalni – ekstraluminalni) pritiska (P) i poluprečniku suda (r), a obrnuto srazmeran debljini zida (W), tj. $\sigma = P \times r/W$ ili ako se umesto poluprečnika upotrebi prečnik (D), izraz se menja: $\sigma = 0,5 \text{ h } (P \times D)/W$ [12,13].

Hemodinamski efekat cirkulacije na krvne sudove je složen i u biofizičkom smislu predstavlja mehaničku silu – stres [14]:

a) intraluminalna transmisija sile na unutrašnju površinu zida krvnog suda – "shear" stress,

b) kružni "tenzioni" stres kompletnog zida krvnog suda indukovani hidrostatičkim pritiskom protičuće krvi,

c) aksijalni – "istežući" stres izazvan pulsatornim karakterom krvotoka.

Zahvaljujući istraživanju mehanobioloških mehanizama na ćelijskom i subćelijskom nivou, zna se da postoji složena interakcija između hemodinamskog-mehaničkog stresa i izloženih ćelija vaskulature i ciljnih organa (srce, mozak, bubrežni i dr.).

Reakcija na "stimulus/stres" podrazumeva svojevrsnu sposobnost endotelskih i intramuralnih ćelija da "prepoznaju" jačinu i vrstu stresa kome su izložene. U biologiji se ta pojava označava kao "transdukcija" i podrazumeva konverziju mehaničkog/hemijskog signala iz okoline ćelije i njenu unutrašnjost gde on proizvodi tzv. "ćelijski odgovor". Transdukcija se odvija preko receptora (R) uključenih u plazmalemu i sekundarnih prenosioca u samoj ćeliji. Receptori mogu biti [15]:

a) *intraćelijski* – jonski kanali koji istovremeno komuniciraju sa površinom i sa unutrašnjošću ćelije,

b) *transmembranski* – integralni *proteinski kompleksi* koji prolaze kroz membranu ćelije i završavaju se unutrašnjim domenom u ćeliji gde podstiče njenu aktivnost, a u ekstraćelijskom prostoru preko spoljnog domena prepoznaju različite ligande - stimuluse iz okoline (mali molekuli, polipeptidi, mehanički stres) koji su u funkcionalnom smislu u stanju da pokrenu signalnu transdukciju.

Jedan isti transmembranski R u stanju je da prepozna različite ekstraćelijske signale koji u ćeliji efektoru posredstvom sekundarnih signalnih prenosioca (diacylglycerol, fosfatidylinositols, inozitol-trifosfat, cAMP, cGMP, Ca^{+2} , NO i dr.) dovode do:

- gotovo trenutne promene u električnom naboju ćelijske membrane,
- brze promene u ćelijskom metabolizmu,

- sporije promene u ekspresiji gena, indukujući transkripciju mRNK u jedru i odgovarajuće sintetske procese.
- Najvažniji receptorski kompleksi odgovorni za transdukciju mehano-bioloških signala njihovih liganda prikazani su u tabeli 1, [16,17].

Tabela 1.- Receptorski kompleksi, njihovi ligandi i krajnji efekti na ćeliji-organu

Receptorski kompleksi	Ligand	Ciljni efekat
- G – proteini	- adrenergički transmiteri - RAAS	- rast i metabolizam
- Receptori za citokine: TKs , JAK	- faktori rasta - interleukini, EPO	- kontrola proliferacije i rasta
- mTOR	- mehnanički stres, faktori rasta	- sinteza proteina u ćeliji
- Integrini	- laminin, katepsin, osteopontin, kolagen, faktor X, fibrinogen, vWF, VCAM-1, ICAM, fibronektin	- kontrola energetskog stanja, ukrštanje i integracija brojnih signalnih puteva, fibrogenični put
- MAPK	- mitogeni stimulus, stres	- ekspresija ranih fetalnih gena na jedru za stvaranje novih miocita

Legenda: **TKs**: tirozin kinaza; **JAK**: janus kinaza; **mTOR**: receptor za rapamicin; **MAPK**: protein-kinaza koja pokreće mitogenozu; **EPO**: eritropoietin; **RAAS**: renin-angiotenzin-aldosteron sistem; **vWF**: von Willebrandov faktor; **VCAM-1**: adhezioni molekul vaskularnih ćelija; **ICAM**: međućelijski adhezioni molekul.

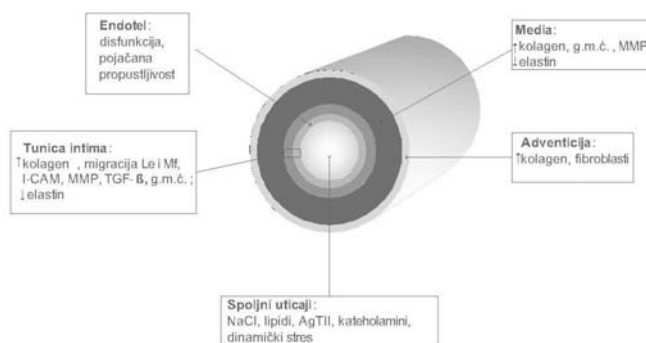
Veruje se da **biomehanički stres** svoje efekte pretežno ostvaruje preko integrinskog receptorskog kompleksa, MAPK i mTOR-a, a u manjoj meri i posredno preko G – proteinskog kompleksa. Integrini su široko zastupljeni transmembranski receptori. Oni preko fibrilarnih proteina ekstraćelijskog matriksa-ECM (fibronektin, kolagen, laminin i dr.) prenose mehanički signal na citoskeletne proteine unutar ćelije (mikrofilament aktin). Podstičući transkripciju proteina, ovaj receptorski kompleks učestvuje u najvažnijim ćelijskim procesima: deoba, pokretljivost, struktura jonskih kanala, genska ekspresija, i dr. [18].

Neka istraživanja svojim rezultatima snažno potkrepljuju hipotezu da je nastanak nefroangioskleroze u značajnoj meri i **genetski** predodređen. Osim genskog ID/DD polimorfizma za sintezu ACE, skorašnja saznanja govore u prilog manjeg broja nefrona na rođenju (nedonoščad, osobe crne rase), ili različitoj osetljivosti krvnih sudova na barotraumu [9]. Genetski činioci određuju primarnu strukturu arterijskog zida - povećan broj konekcija između g.m.ć. i vlakana unutrašnjeg elastičnog omotača [19].

Reakcije *endotela* (tunika intima), *g.m.ć* i *fibroblasta* (tunika media) pokrenute i održavane efektima sistemskih i lokalnih medijatora, predstavljaju okosnicu hipertenzivnog (ili drugog stresnog) preoblikovanja krvnog suda čiji su osnovni principi prikazani na šemi 1, [20].

Skorašnja istraživanja dokazala su da i *adventicija* aktivno učestvuje u procesu preoblikovanja. Adventicijalni fibroblasti

transdiferenciraju se u miofibroblaste, migriraju kroz mediju i učestvuju u stvaranju neointime. Proces je posredovan citokinima i drugim amplifikatorima transdiferencijacije (TNF-β, IL-2, AgT II, PDGF, ET-1 i dr.) [21].



Šema 1.- Objedinjeni prikaz mehanizama arterijskog preoblikovanja [prema referenci (21)]

Podociti glomerulskih kapilara mogu da modifikuju sopstvenu osetljivost na hidrodinamski stimulus prouzrokovan intraglomerulskom hipertenzijom [10].

Dakle, hipertenzivno preoblikovanje rezistentnog krvnog suda posledica je složene interakcije *genetičkih* činilaca te *intrinzičnog* odgovora krvnog suda na mehanički stres udružen sa *neurohumoralnim* i *lokalnim* trofičkim činiocima [13].

Histološki, tako izmenjen arterijski zid, pokazuje dezorganizovano raspoređene endotelske ćelije, povećan sadržaj kolagena i fragmentisan elastin.

Intima je infiltrisana migriranim g.m.ć., makrofagima i polimorfonuklearima.

Stabilnost, elastičnost i komplijansa dominantno je definisana ravnotežom dva važna proteina ekstraćelijskog matriksa (ECM), kolagena i elastina, koji se vezuju za integrine. Poremećaj te ravnoteže, prouzrokovan inflamatornim medijatorima ili hemodinamskim stresom (hipertenzija), dovodi do pojačane sinteze kolagena i posledičnog debljanja zida, gubitka elastičnosti i smanjenja komplijanse [22].

Delujućim kolageno/elastogeno-litičkim metaloproteinazama (MMP) razgrađuju ECM na funkcionalno lošiji kolagen i fragmentišu elastin. Iako, i intima i medija (g.m.ć) mogu direktno sintetisati MMP, ona se dodatno pojačava sinergističkim oslobađanjem faktora rasta i inflamatornih citokina (IL-1, IL-4, TNF- α) iz endotela i inflamatornih ćelija [23, 24].

Angiotenzin II (Agt II). Hipoperfuzija bubrega podrazumeva smanjenje jačine protoka krvi i sniženje preglomerulskog pritiska, posebno u kortikalnom delu bubrega. Zbog toga je istezanja aferentne arteriole smanjeno, a sekrecije renina u jukstaklomerulnom aparatu (JGA) povećana. Pojačano se sintetise i oslobađa Agt II u nastojanju da glomerulsku hipoperfuziju koriguje preferencijalnom konstrikcijom eferentne arteriole. Istovremeno, Agt II smanjuje sintezu medijatora vazodilatatornog dejstva (NO i prostaglandini), a podstiče sintezu endotelina (ET-1), transformišućeg faktora rasta β (TGF- β) i faktora rasta poreklom iz trombocita (PDGF- β) koji su glavni fibrogenički činioci [25].

Direktno ili posredno, Agt II stimuliše sintezu kolagena, hipertrofiju g.m.ć. pokreće preoblikovanje ECM, podiže nivo oksidativnog stresa, stimuliše stvaranje citokina i faktora rasta, a time i održava inflamatorni odgovor koji podstiče fibrozu [19].

Glomerulsko oštećenje (kapilarna mreža) posledica je *ishemije* usled suženja lumena preglomerulskih arteriola nastalog zbog preoblikovanja njihovih zidova. Nastale morfološke promene dovode i do funkcionalnog poremećaja lokalne autoregulacije, pa se sistemski krvni pritisak "direktno prenosi" u kapilare, usled čega se razvija glomerulska kapilarna hipertenzija. Pojava je posebno ispoljena kod hiperperfundovanih glomerula (*hiperfiltracija*) koju po pravilu prati i proteinurija različitog stepena [2,12].

Hiperperfundovani glomeruli usled produžene ishemije kolabiraju, gubeći svoju histološku strukturu, dok su hiperperfundovani glomeruli uvećani i mestimično ožiljno izmenjeni. Opisana pojava označava se kao fokalno segmentna skleroza glomerula (FSGS) i osim u BNS, može se sresti i kod niza drugih primarno bubrežnih ili sistemskih oboljenja koja zahvataju bubrege [28].

Nastanak glomerulskih poremećaja po pravilu je vezan za nespecifično oštećenje podocita koje

prouzrokuje stres zidova kapilara glomerula opterećenih hiperfiltracijom i povećanim intrakapilarnim pritiskom. Ta vrsta stresa dovodi do "trakcije" podocita od bazalne membrane i njihovog odlublivanja, što narušava glomerulsku filtracionu barijeru i dovodi do proteinurije. Trajna proteinurija stimuliše aktivaciju i proliferaciju fibroblasta i posledični razvoj glomerulske fibroze [26].

Klinički tok i prognoza

Pre uvođenja efikasne i savremene antihipertenzivne terapije i primene lekova koji usporavaju progresiju bubrežne slabosti, prirodni tok bolesti podrazumevao je razvoj proteinurije kod 35-60% bolesnika sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom. Više od trećine bolesnika je pre ili kasnije progrediralo u HBS ili druge sistemske poremećaje [30]. Najveći rizik imale su osobe sa sistolnim krvnim pritiskom >200 mmHg, dok je 5-godišnje preživljavanje bolesnika sa III^o hipertenzivne retinopatije bilo ispod 20%, a sa IV^o niko nije mogao da preživi taj vremenski period.

Poređenjem bioptičkog nalaza i laboratorijskih pokazatelja radi procene verovatnoće 5-godišnjeg preživljavanja nakon urađene biopsije, osim razlike u težini histološke slike, pokazalo se da postoji značajna korelacija sa vrednostima serumskog kreatinina (Scr), proteinemije i srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska (STa). Ona je po pravilu dvostruko veća ako su vrednosti Scr < 250 μ mol/l, serumskog albumina > 30 g/l, a srednja vrednost STa < 150 mmHg [32,33].

Nastavljajući da deluju u dužem vremenskom periodu i to, po pravilu, udruženo, arterijska hipertenzija, zajedno sa drugim faktorima rizika, predstavlja osnov za razvoj terminalne hronične slabosti bubrega i/ili brojnih kardiovaskularnih poremećaja.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza BNS postavlja se na osnovu kliničkih pokazatelja, po pravilu, kod simptomatskih bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o esencijalnoj arterijskoj hipertenziji koja traje najmanje 10-ak godina, a nemaju drugo primarno bubrežno oboljenje.

Osim hipertenzije, prisutan je neki od simptoma i znakova bubrežnog, kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog oboljenja koji se mogu smatrati komplikacijom hipertenzije. Spektar simptoma je širok i zavisi od težine oštećenja ciljnih organa, a dodatno se usložnjava ako istovremeno postoje udruženi poremećaji više organskih sistema.

Verovatnoća postojanja BNS veća je ukoliko postoje [8, 32, 33]:

- dugotrajna arterijska hipertenzija, često "tvrdokorna" na terapiju i prethodi pogoršanju bubrežne funkcije i/ili pojavi proteinurije u

- odsustvu dokaza za neko drugo primarno bubrežno oboljenje,
- hipertenzivne promene na očnom dnu (osim stadijuma III⁰ i IV⁰),
 - dokazi hipertrofije leve komore,
 - patološki nalaz u urinu: redak Er u sedimentu, proteinurija do 0,5g/dn, a po nekada granularni i hijalini cilindri,
 - blaga do umerena azotemija sa povećanim vrednostima mokraćne kiseline, često i dislipidemija,
 - snižene vrednosti izračunate jačine glomerulske filtracije (eGFR), odn. klirensa endogenog kreatinina (Ccr),
 - rasna predilekcija - osobe crne rase.

Ostale dijagnostičke procedure koriste se nakon razmatranja kliničkih podataka i laboratorijskih analiza i, po pravilu, podrazumevaju [34, 35]:

- EHO-sonografski, Rø-grafski, radionuklidni ili drugi "imaging" renogram kojima se potvrđuje simetričnost oblika i veličine bubrega, odsustvo promena na kaliksima i pijelonu i očuvanu regularnost bubrežne konture,
- dokazanu hipertrofiju leve komore: EKG-grafski, Rø-grafski i EHO-sonografski,
- *histološki* pregled definitivno potvrđuje dijagnozu, ali se ne radi rutinski, već ukoliko postoje jasni klinički dokazi o pogoršanju funkcije bubrega.

U **diferencijalno dijagnostičkom** razmatranju najčešće u obzir dolaze klinička stanja za koja je karakteristično prisustvo hipertenzije i/ili pogoršanje funkcije bubrega. Takvim poremećajima pripadaju akcelerirajuća/maligna arterijska hipertenzija, sekundarne, a pre svega renovaskularna hipertenzija, ateroembolijska bolest bubrega kao i primarno bubrežne bolesti sporog toka, praćene hipertenzijom. Osnovne diferencijalno dijagnostičke kriterijume za ovaj skup međusobno sličnih poremećaja kojima je arterijska hipertenzija zajednička osobina, prikazan je u tabeli 2.

Akcelerirajuća i maligna hipertenzija razlikuju se po tome što se kod akcelerirajuće (međufaza u nastanku maligne) hipertenzije fundoskopijom nalaze promene III⁰, dok je edem papile karakteristika maligne hipertenzije. Oba poremećaja udružena su sa oštećenjem ciljnih organa.

Pre uvođenja moderne i efikasne medikamentne terapije, očekivana dužina života nakon postavljanja dijagnoze bila je manja od 1 god. za 75% bolesnika. Javlja se kod oko 1% obolelih od esencijalne HTa, mada može da se javi i kod sekundarnih hipertenzija. Češća je kod osoba crne rase i muškaraca; prosečna životna dob je oko 40 god. Najčešći razlozi koji su dovodili do smrtnog ishoda su srčani i moždani infarkt ili srčana i bubrežna insuficijencija. Savremena

farmakoterapija, uključujući i lečenje dijalizom, omogućava 5-godišnje preživljavanje za 80% bolesnika. Održavanje što je moguće nižih vrednosti krvnog pritiska od ključnog je značaja za sprečavanje srčanih i cerebrovaskularnih komplikacija [36].

Renovaskularni poremećaji predstavljaju jedan od mogućih uzroka arterijske hipertenzije, ali arterijska hipertenzija može pogodovati nastanku skleroze renalnih arterija. Stenozirajuće poremećaje koji dovode do renovaskularne hipertenzije možemo podeliti na *aterosklerozne* (RAS) i *fibromuskularne*, a mogu zahvatiti jednu ili obe renalne arterije.

Aterosklerozna stenozna renalne arterije najčešći je uzrok (85-90%) renovaskularne hipertenzije. Češće je unilateralna, dok se bilateralni poremećaj registruje kod 10-15% bolesnika, uglavnom starijih od 65 god. [7]. Postojanje RAS ne mora nužno da znači i postojanje arterijske hipertenzije, posebno ako je ona hemodinamski nesignifikantna (< 60% suženja lumena). Prema nekim istraživanjima, učestalost arterijske hipertenzije kod bolesnika sa RAS iznosi nešto preko 50 % [37]. Autopsijski nalazi potvrđuju očekivanu činjenicu da je signifikantna stenozna u korelaciji sa starošću bolesnika i registruje se kod oko 5% bolesnika do 65 god. Deceniju starije osobe mogu je očekivati kod skoro 20% slučajeva, a preko 35% bolesnika starijih od 75 god. može imati signifikantnu ateroskleroznu okluziju jedne ili obe bubrežne arterije.

U proseku, oko 11% bolesnika sa RAS ima unilateralnu stenozu veću od 50 posto. Blagu do umerenu bilateralnu stenozu (50-75% suženja) ima 2-3%, a tešku bilateralnu (>75%) 1,6 posto bolesnika [38].

Fibromuskularna displazija ređi je renovaskularni poremećaj (≈10%) koji dovodi do hipertenzije osoba srednje životne dobi i po pravilu znatnije ne oštećuje funkciju bubrega. Najčešće je lokalizovana u mediji (85%) i skoro četiri puta je češća kod žena.

Morfologija bubrega je od presudnog značaja, jer asimetrija (razlika u veličini veća od 1,5 cm) i izgled vaskularne mreže (broj i težina stenozne) jasno razlikuju ovaj poremećaj od drugih nefrogenih hipertenzija.

Od posebne koristi je standardni ultrazvučni i dopler pregled kojim se mogu dobiti ponovljivi i uporedivi neinvazivni parametri protoka kroz bubrežne arterije. Najvažniji *direktni* dopler pokazatelji su:

- a) maksimalna brzina transstenotičnog sistolnog protoka – $V_{max} S \geq 1,8$ m/s.,
- b) odnos maksimalnih brzina sistolnog protoka kroz aortu i renalnu arteriju – RAR index > 3,5, dok se kao *indirektni* pokazatelji stenozne koriste:
- c) indeks rezistencije – $RI < 0,45$,
- d) vreme akceleracije – $AT > 70$ ms.

Tabela 2.- Diferencijalna dijagnoza benigne nefroangioskleroze

Entitet	Bubrežni parametri			Ostali kriterijumi			
	morfologija	funkcija	progresija	fundus	biohemija	urin	epidem.
BNS	simetrični, normalni ili blago smanjeni	godinama normalna	spora Mo –odloženi umeren	gr. II ⁰	pozna i sporo progresivna azotemija	nespec., proteinur. ≤ 0,5g/dn.	25-30% (50-65g.) crna rasa
MNS	normalna veličina, tačkasta krvavljenja	naglo se pogoršava i brzo progredira	brza Mo – neposredni vrlo visok	gr. III ⁰ gr. IV ⁰	brzo progresivna azotemija	hematurija, hijalini i Er cilindri proteinurija ≤ 0,5g/dn.	1% (≈40g.) m.>ž. crna rasa
RAS	asimetrija > 1,5cm	iznenada se pogoršava dopler Dg.	različita brzina progresije	nespec.	umereni porast azotemije	proteinurija ≤ 0,5g/dn.	1-3% (>65g.) m.≈ ž.
AEBB	osnovna bubrežna bolest	multifunkcionalni poremećaj	retko	nespec.	umereni prolazni porast azotemije	Er – urija proteinurija ≥ 0,5g/dn.	< 1% (>60g.)
IgA /HGN	normalni, kasnije smanjeni	godinama normalna	spora (20% za 20g.)	nespec.	pozna, sporo progresivna azotemija, IgA ↑	makro /mikro hematurija, proteinurija cilindurija	10-40% (20-30g.) m.>ž.

Legenda: **BNS**: benigna nefroskleroza, **MNS**: maligna nefroskleroza, **RAS**: stenoza renalne arterije, **AEBB**: ateroembolijska bolest bubrega, **IgA/HGN**: hronični glomerulonefritis/IgA nefropatija

Iako se ređe koristi, nefrografska faza intravenske pijelografije može pružiti korisne informacije. Radionuklidna dinamska scintigrafija bubrega (uz primenu kaptoprila) je dobar "screening" metod za rano otkrivanje poremećaja [39, 40].

Znatno skuplje i tehnološki nadmoćnije metode pregleda poput spiralnog skenera (SCT), magnetne rezonantne angiografije (MRA) za koju se ne koristi jodni kontrast već gadolinijum (profibrotički učinak!), imaju prednost koju sa sobom nose neinvazivne metode. Ipak, konvencionalna kontrastna angiografija je definisani standard. Ona se može sprovesti kao standardna aortografija ili kao supstrakciona digitalna (intravenska/intraarterijska) angiografija [41].

Ateroembolijska bolest bubrega u tesnoj je vezi sa ateroskleroznim suženjem lumena renalne arterije, gde je nestabilni plak najčešći uzrok holesterolske embolizacije koja može zahvatiti i druge organe. Može da nastane spontano ali je češća nakon vaskularnih hirurških intervencija na abdominalnoj aorti, interventnih kardioloških i revaskularizacionih procedura, traume ili primene antikoagulantnih i fibrinolitičkih lekova [42].

Incidenca ovog poremećaja nije precizno utvrđena, ali je znatno veća na obdukcijom nalazu (zavisno od starosne strukture: 4,7 - 17,7 - 77%), nego na ciljanom bioptičkom materijalu bubrega (1,1 -

4,25%). Kod oko 2% slučajeva može se ispoljiti u formi akutne bubrežne slabosti, a najčešće kao akutizacija slabosti postojeće hronične nefropatije [43].

Neke **primarno bubrežne bolesti** sporo progresivnog toka, ako su praćene hipertenzijom, kod osoba srednje ili starije životne dobi mogu da predstavljaju diferencijalno-dijagnostički problem prema benignoj nefroangiosklerozi.

Često se kod postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije ne učini inicijalno ispitivanje bubrežne funkcije i morfologije. Zbog toga se kasnije, najčešće sa razvojem azotemije ili utvrđivanjem patološkog sedimenta u urinu ili zbog naknadnog ispoljavanja bubrežne simptomatologije, otvara pitanje da li je pređašnja "esencijalna" ustvari bila "sekundarna" nefrogena hipertenzija [43].

Hronični glomerulonefritis jedna je od često postavljanih dijagnoza, a označava prirodni tok mnogih primarnih ili sekundarnih glomerulskih bolesti. Ono što je čini sličnom sa BNS je klinička slika sporo progresivne bubrežne bolesti praćena sličnim urinarnim sindromom (proteinurija, mikrohematurija često sa Er- i granuliranim cilindrima), hipertenzija, smanjena JGF, anemija i drugi poremećaji u vezi sa aktuelnim stepenom oštećenja funkcije bubrega.

Jedan, takođe, relativno često dijagnostikovani poremećaj u pojedinim regionima sveta, tiče se

asimptomatskih abnormalnosti urina - *IgA nefropatija*. U Aziji ona se registruje kod 40%, u Evropi 20%, a u Americi oko 10% slučajeva biopsija učinjenih zbog sumnje na glomerulonefritis [44].

Budući da je reč o relativno benignoj i sporo progresivnoj hroničnoj nefropatiji (retko može da evoluiru u RPGN) ona može biti kvalifikovani reprezent primarno bubrežnog poremećaja koji po nekim svojim aspektima može nalikovati na BNS.

Prevenција i lečenje

Osnovni principi koji se moraju primenjivati u lečenju BNS su [2, 50]:

- blagovremeno postavljanje dijagnoze i periodično, srazmerno stepenu oštećenja, proveravati bubrežnu funkciju i morfologiju,
- primena opštih mera prevencije progresije bubrežne slabosti i lečenje pratećih komplikacija drugih organskih sistema, uključujući striktnu kontrolu visine krvnog pritiska.

U prilog značaja striktno kontrole visine krvnog pritiska govore brojne kliničke studije u kojima je dokazano da:

- umereno ali trajno pogoršanje funkcije bubrega (Scr > 125 $\mu\text{mol/l}$), dugoročno povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih poremećaja,
- antihipertenzivna terapija može da uspori progresiju bubrežnog oštećenja.

U pogledu izbora antihipertenzivne terapije treba poštovati opšte principe za njihovu primenu pri čemu treba imati u vidu neke od sledećih činjenica [2, 50, 51]:

1. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima - ACEI:

- imaju renoprotektivni efekat nezavisno od prisutne hipertenzije kod proteinuričnih i uznapredovalih hroničnih nefropatija,
- kod osoba starijih od 50 god. izbegavati monoterapiju sa ACEI,
- mogu da pogoršaju hipertenziju i bubrežnu funkciju u prisustvu stenozе bubrežne arterije,
- prouzrokuju hiperkalijemiju kod značajno oštećene funkcije bubrega (III^0/IV^0).

2. Blokatori angitenzinskih AgT II receptora - ARB:

- nemaju posebnih prednosti nad ACEI, pa se daju kod njihovog nepodnošenja, ili u kombinaciji sa ACEI, da bi se pojačao antiproteinurični efekat,
- kompleksnije, ali ne potpuno inhibiraju RAAS sistem, budući da deluju preko AT-1R,
- ne blokiraju AT-2R na endotelu i mezangijumu, pa ove ćelije preko NF- κ B bivaju uključene u inflamatorni proces.

3. Blokatori renina:

- smanjuju tkivnu i plazmatsku hiperreninemiju i snižavaju plazmatsku reninsku aktivnost (PRA), nastalu gubitkom negativne povratne sprege kod primene ACEI i ARBB,
- raspoloživi preparat sadrži aliskiren, oblik koji se jednokratno dozira, a bubregom eliminiše manje od 1 posto.

4. Direktni vazodilatatori - Minoksidil:

- jedan od najsnažniji oralnih oblika (bolji od hidralazina) direktnih vazodilatatora,
- dozira se nezavisno od težine bubrežne slabosti, po pravilu zajedno sa diuretikom i β -blokatorima,
- negativizuje T talas na EKG-u kod oko 50% slučajeva, ima dosta nuspojava, pa se koristi kada drugačije nije moguće postići zadovoljavajuću kontrolu hipertenzije.

5. Ostalo:

- **β -blokatori:** snižavaju PRA i do 30%, neselektivni smanjuju jačinu bubrežnog protoka i JGF, dok selektivni ne utiču na bubrežnu hemodinamiku.
- za neke je potrebno prilagođavanje doze prema stepenu bubrežne slabosti.

Zaključak

Benigna nefroangioskleroza jedna je od sistemskih komplikacija višedecenijske, po pravilu nedovoljno efikasno regulisane, esencijalne arterijske hipertenzije i kod 25-30% slučajeva relativno sporo, ali ireverzibilno evoluiru ka THSB.

Osnovni kriterijumi za dijagnozu su: umereno smanjeni i simetrični bubrezi, sa nespecifičnim urinarnim sedimentom i umerenom proteinurom, te sporo rastućom azotemijom, dok je biopsija rezervisana za nejasne slučajeve sa ubrzanom progresijom.

Po pravilu su prisutni simptomi i znaci poremećaja funkcije drugih organa: hipertrofija leve srčane komore sa sistolnom disfunkcijom, ishemijska bolest srca, promene na očnom dnu, CNS manifestacije, periferna arterijska bolest i dr.

Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti malignu arterijsku hipertenziju i renovaskularnu hipertenziju kao i druge hronične nefropatije sporog toka praćene hipertenzijom.

Budući da se registar bubrežnih bolesti ne koristi u našem zdravstvenom sistemu, učestalost postavljanja dijagnoze BNS ne može se utvrditi sa zadovoljavajućom tačnošću.

Literatura

1. Oštrić V. Vaskularne bolesti bubrega. U: Đukanović Lj. i Oštrić V. Bolesti bubrega, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1999; 367-398.
2. Fernando CF, Stephen CT, David RL. Nephrosclerosis. <http://emedicine.medscape.com/>
3. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol.* 1975 Aug ;80 (2):227-34
4. Vidović M. Vaskularne bolesti bubrega. U: Vrhovac B. i sar. Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb 2008: 1132-1134.
5. Marín R, Gorostidi M, Pobes A. Arterial hypertension and renal vascular disease: nephroangiosclerosis. *Nefrologia.* 2002;22 Suppl 1:36-45.
6. Jon DB, John HL. Essential Hypertension. In: The Kidney. MB Brenner and FC Rector. Saunders, Philadelphia 2004, 7-th Ed, Chapt. 46; 2023-2064.
7. Textor CS. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. In: The Kidney. MB Brenner and FC Rector. Saunders, Philadelphia 2004, 7-th Ed, Chapt. 46; 2065-2108.
8. Abboud H, Labreuche J, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Prevalence of nephroangiosclerosis in patients with fatal stroke. *Neurology*, 2009 Mar 10;72(10):899-904.
9. Anil KB, Karen AG. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage Implications for Therapy. *Hypertension.* 2004;44:595.
10. Alain M. Hypertensive Nephrosclerosis Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1999;10:267-74.
11. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension, a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006;48:1012-1017.
12. Edna R, Silva PC, Roberto Z, Luís B S, José NP. Hypertensive Nephrosclerosis as a Relevant Cause of Chronic Renal Failure. *Hypertension.* 2001;38:171.
13. Jay DH. Mechanisms of Arterial Remodeling in Hypertension: Coupled Roles of Wall Shear and Intramural Stress. *Hypertension*, 2008; 52:195.
14. François F, Lucas L, Bernard IL, Bernard W. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res*, May 2008; 78: 274 - 285.
15. Humphrey JD. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels. *Cell Biochem Biophys.* 2008; 50: 53-78.
16. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/CellSignaling.html>
17. <http://www.cellsignal.com/pathways/map-kinase.jsp>
18. Stéphane L, Pierre B, Patrick L. Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension*, Jun 2005; 45: 1050 - 1055.
19. Siow RC, Mallawaarachchi CM, Weissberg PL. Migration of adventitial myofibroblasts following vascular balloon injury: insights from in vivo gene transfer to rat carotid arteries. *Cardiovasc Res* 2003;59:212-221.
20. Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins vascular remodeling hypertension. *Hypertension* 2007;49:1-4.
21. Susan J. Ziemann, Vojtech Melenovsky, and David A. Kass. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, May 2005; 25: 932 - 943.
22. Andrew C. Newby. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res*, Feb 2006; 69: 614 – 624.
23. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia.* 2001; 44: 433-436.
24. Sigman, DH, Beierwaltes WH. Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in renovascular hypertension. *Hypertension* 1993 22:237-262,
25. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension.* 1986; 8: 553-559.
26. Kriz W: Progressive renal failure-Inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transpl* 1996 11:1738-1742.
27. Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996 7:2495-2508.
28. Freedman BI, Iskandar SS, Buckalew VM, Burkart JM, Appel RG: Renal biopsy findings in presumed hypertensive nephrosclerosis. *Am J Nephrol* 14 : 90 -94, 1994.
29. Richard JJ, Mark SS, Titte S, Ahsan E. et al.. Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link? *J. Am. Soc. Nephrol.*, Jul 2005; 16: 1909 - 1919.
30. Perera GA: Hypertensive vascular disease: Description and natural history. *J Chron Dis* 1 : 34 - 42, 1955.
31. Dasgupta I, Porter C, Innes A, Burden R. 'Benign' hypertensive nephrosclerosis. *An International Journal of Medicine*, 2007; Volume 100, Number 2, Pp. 113-119.

32. Laurent S, Ai T, Boutouyrie P. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. *J Hypertens Suppl.* 2006; 24: S13–S18.
33. Joseph SI, Vito M. Campese. Hypertension and Renal Disease. In: *The Kidney*. MB Brenner and FC Rector. Saunders, Philadelphia 2004, 7-th Ed, Chapt. 47; 2109-2138.
34. Kuzmanović D, Škero D. Dijagnositički postupci u nefrologiji. U: Vrhovac B. i sar. *Interna medicina*, Naklada Ljevak, Zagreb 2008: 1078-1082.
35. Mirvis MD, Ary LG. Electrocardiography. In: *Heart Disease*, Braunwald E, Zippes PD and Libby PWB. Saunders Co, 6-Ed., 2001; Chapt. 5: 82-128.
36. Kitiyakara C and Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies *J. Am. Soc. Nephrol.*, Jan 1998; 9: 133 - 142.
37. Plouin PP, Bah L. Diagnosis et treatment of renal artery stenosis. *Nature Reviews/Nephriology*, 2010; Volume 6, N^o 3:151-159.
38. Carmine Z, Francesca M, Pietro F. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Epidemiology, Cardiovascular Outcomes, and Clinical Prediction Rules. *J Am Soc Nephrol* 13: S179–S183, 2002.
39. Hacklander T, Mertens H, Stattaus J, Lurken M, Lerch H, Altenburg A, et al. Evaluation of renovascular hypertension: comparison of functional MRI and contrast-enhanced MRA with a routinely performed renal scintigraphy and DSA. *J Comput Assist Tomogr.* Nov-Dec 2004;28(6):823-31.
40. Petrović D, Novaković B, Jagić N, Poskurica M, Stjimirović B. Klinički značaj dopler ultrasonografije u dijagnostikovanju renovaskularne hipertenzije. *Kardioneфроlogija*, četvrti simpoziju, V. Banja, GIP-Punta, Niš, 2009; 188-193.
41. Bruce S S, Joanna R. Renal Artery Stenosis. <http://emedicine.medscape.com/>
42. Kulwant SM, Venkateswara KR. Atheroembolic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 12:1781-1787, 2001.
43. Đukanović Lj, Sindić M. IgA nefropatija. U: Đukanović Lj. i Oštrić V. *Bolesti bubrega*, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1999; 125-135.
44. Kawar B, Kossi El M, Patel R et al.: Practical approaches to the diagnosis and management of common nephrological problems. In: Nahs El M and Levin A. *Chronic Kidney Disease*, Oxford UNIV. Press 2009; 1-37.
45. Pradeep A, Mauro V. Chronic Renal Failure. <http://emedicine.medscape.com/>
46. Matovinović S-M, Galešić K. Primarne bolesti glomerula. U: Vrhovac B. i sar. *Interna medicina*, Naklada Ljevak, Zagreb 2008: 1102-1112.
47. Liviu S, Adrian C, David J.A. Goldsmith. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22(9): 2435-2439.

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac,

²Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

HIPERTROFIJA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI: FAKTORI RIZIKA I LEČENJE

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HEMODIALYSIS PATIENTS: RISK FACTORS AND THERAPY

Dejan Petrović¹, Miileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović²

Sažetak

Hipertrofiju leve komore ima 75-80% bolesnika koji se leče hemodijalizom. Najznačajniji faktori rizika za razvoj hipertrofije leve komore su: hipertenzija, arterioskleroza, sekundarna aortna stenoza, anemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti i povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu. Hipertrofija leve komore je prisutna ako je na ehokardiografskom pregledu indeks mase leve komore veći od 131 g/m² kod muškaraca i veći od 100 g/m² kod žena. Hipertrofija leve komore je faktor rizika za nepovoljan ishod bolesnika koji se leče hemodijalizom. Izdvajanje bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj hipertrofije leve komore, pravovremena primena odgovarajućeg lečenja, ostvarivanje i održavanje ciljnih vrednosti faktora rizika usporavaju razvoj i dovode do regresije postojeće hipertrofije leve komore, do smanjenja stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, i poboljšanja kvaliteta života bolesnika koji se leče hemodijalizom.

Ključne reči: faktori rizika, hipertrofija leve komore, ehokardiografija, hemodijaliza

Abstract

Left ventricular hypertrophy is present in 75-80% of hemodialysis-treated patients. The most important risk factors for progression of the left ventricular hypertrophy are: hypertension, arteriosclerosis, secondary aortic stenosis, anemia, increased volume of extracellular fluid and increased blood flow through vascular access for hemodialysis. Left ventricular hypertrophy is present if left ventricular mass index on echocardiographic test is bigger than 131 g/m² with male population and 100 g/m² with female population. Left ventricular hypertrophy is a risk factor for unfavorable outcome for patients treated with hemodialysis. Identification of patients with increased risk for progression of left ventricular hypertrophy, timely implementation of adequate treatment, realizing and maintaining targeted values of risk factor decelerate the progression and

lead to regression of existing left ventricular hypertrophy, reduction of cardiovascular morbidity and mortality rate and improvement of life quality of patients treated with hemodialysis.

Key words: risk factors, left ventricular hypertrophy, echocardiography, hemodialysis

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika na hemodijalizi, a među kardiovaskularnim bolestima najveća je prevalencija hipertrofije leve komore, ishemijske bolesti srca i kongestivne srčane slabosti [1, 2]. Hipertrofija leve komore postoji ako je na ehokardiografskom pregledu indeks mase leve komore veći od 131 g/m² kod muškaraca i veći od 100 g/m² kod žena [3-5], a za posledicu ima poremećaj dijastolne funkcije leve komore, pojavu ventrikularnih aritmija, *de novo* razvoj ishemijske bolesti srca i nepovoljan ishod bolesnika koji se leče hemodijalizom [6-10].

Faktori rizika za razvoj hipertrofije leve komore

Najznačajniji faktori rizika za razvoj hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi su: hipertenzija, arterioskleroza, stečena aortna stenoza, anemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti i povećan protok krvi kroz arteriovensku fistulu [11, 12].

Faktori rizika koji opterećuju levu komoru pritiskom

Hipertenzija je značajan faktor rizika za razvoj hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi [13]. Nastaje zbog opterećenja volumenom i/ili povećanja periferne vaskularne rezistencije, a povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska za 10 mmHg povećava indeks mase leve komore za 7,2 g/m² [13]. Hipertenzija opterećuje levu komoru pritiskom, a to za posledicu ima zadebljanje zida leve komore, bez povećanja njenog unutrašnjeg dijametra (koncentrična hipertrofija leve komore) [14, 15]. Kod bolesnika na hemodijalizi arterijski krvni pritisak pre hemodijalize treba da bude ≤ 140/90 mmHg, a posle hemodijalize ≤ 130/80 mmHg. U lečenju povišenog krvnog pritiska

treba primeniti blokatore konvertaze angiotenzina I, blokatore receptora za angiotenzin II i β -blokatore [13-15].

Arterioskleroza krvnih sudova povećava perifernu vaskularnu rezistenciju, opterećuje levu komoru pritiskom i predstavlja stimulus za početak preoblikovanja, i razvoj koncentrične hipertrofije leve komore [16]. Najznačajniji faktori rizika za razvoj arterioskleroze (kalcifikacija medije zida arterija) i kalcifikacije srčanih valvula (stečena aortna stenoza) kod bolesnika na hemodijalizi su hiperfosfatemija, povećan proizvod solubiliteta i sekundarni hiperparatireoidizam (povećana koncentracija parathormona) [16-18]. Kalcifikacija i smanjeno otvaranje aortnih veluma dovodi do razvoja koncentrične hipertrofije leve komore [16-18]. Masa leve komore može biti povećana i zbog značajne fibroze intersticijuma miokarda (proliferacija fibroblasta, povećano stvaranje i deponovanje proteina vanćelijskog matriksa u intersticijumu miokarda), koja nastaje usled povećane koncentracije parathormona-iPTH [16-18]. Higijensko-dijetetski režim, vezivači fosfata, aktivni metaboliti vitamina D₃ i kalcimimetici treba da obezbede koncentraciju fosfata < 1,6 mmol/L, proizvod solubiliteta- $[Ca^{2+}]x[PO_4^{3-}] \leq 4,4 \text{ mmol}^2/L^2$, koncentraciju 25(OH)D₃ > 30 ng/mL i koncentraciju iPTH od 100-300 pg/mL (iPTH < 500 pg/mL) [17-22].

Faktori rizika koji opterećuju levu komoru volumenom

Anemija je značajan uzrok hipertrofije leve komore, a smanjenje hemoglobina za 10 g/L udruženo je sa povećanjem indeksa mase leve komore za 10 g/m² [23, 24]. Nastaje uglavnom zbog nedostatka endogenog eritropoetina i/ili nedostatka gvožđa. Anemija opterećuje levu komoru volumenom, a to za posledicu ima zadebljanje zida leve komore i povećanje njenog unutrašnjeg dijametra (ekscenrična hipertrofija leve komore) [23, 24]. Primena eritropoetina i nadoknada gvožđa treba da obezbede nivo hemoglobina od 110 - 120 g/L (Hct = 33 -36%) i nivo feritina od 200-500 ng/mL [23, 24].

Porast u telesnoj težini između dve hemodijalize nastaje usled povećanog unosa soli i vode u interdijaliznom periodu, a izračunava se pomoću formule: $IDWG\% = [IDWG \text{ (kg)}/DW \text{ (kg)}] \times 100\%$, gde su *IDWG* - porast u telesnoj težini između dve hemodijalize, a *DW* - suva telesna težina bolesnika [25]. Povećan unos soli i vode (*IDWG* > 5,0%) dovodi do opterećenja leve komore volumenom, porasta arterijskog krvnog pritiska i razvoja hipertrofije leve komore [25]. Restrikcija unosa soli i vode (2.0 g/dan NaCl) u interdijaliznom periodu i ostvarivanje ciljne suve telesne težine bolesnika smanjuju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika koji se leče hemodijalizom [25].

Povećan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu značajan je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji bolesnika [26-28]. Protok krvi kroz vaskularni pristup - $Q_{AV} > 1000 \text{ mL/min}$ opterećuje levu komoru volumenom i podstiče seriju adaptivnih procesa koji preoblikuju levu komoru [26-29]. Normalan protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu iznosi 500-1000 mL/min, a vrednosti > 1000 mL/min zahtevaju hiruršku reviziju vaskularnog pristupa [26-29].

Faktori rizika koji ožiljavaju intersticijum miokarda leve komore

Značajnu ulogu u razvoju hipertrofije leve komore i ožiljavanju intersticijuma miokarda imaju i procesi koji ne zavise od *afterload-a* i *preload-a*, kao što su mikroinflamacija, oksidativni stres, aktivisan intrakardijalni renin-angiotenzin sistem-RAAS, nedostatak vitamina D i nekontrolisani sekundarni hiperparatireoidizam [30-33].

Mikroinflamacija je dobro poznat faktor rizika za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika na hemodijalizi [34, 35]. Normalna koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu iznosi $\leq 5 \text{ mg/L}$, a koncentracija CRP-a > 10 mg/L ukazuje na mikroinflamaciju [34, 35]. Prisutna je kod 30-50% bolesnika, a kvalitet vode za hemodijalizu, biokompatibilnost dijalizne membrane i vaskularni pristup za hemodijalizu imaju značajnu ulogu u izazivanju i održavanju hronične mikroinflamacije niskog stepena [34-35]. Citokini, koji nastaju zbog mikroinflamacije (tumor nekrotizirajući faktor alfa-TNF α , interleukin 1 - IL₁, interleukin 6 - IL₆) aktivišu simpatički nervni sistem, stvaranje kateholamina i endotelina-1 u intersticijumu miokarda, i doprinose razvoju hipertrofije leve komore [23]. Bikarbonatna hemodijaliza sa polisulfonskom membranom i upotreba ultračistog rastvora za hemodijalizu, značajno doprinose smanjenju koncentracije CRP-a u serumu ovih bolesnika [34-36].

Deficit vitamina D se definiše kao koncentracija 25-hidroksikalciferola - 25(OH)D₃ < 30 ng/mL, a za posledicu ima aktivaciju intrakardijalnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema-RAAS-a, hipertrofiju kardiomiocita i razvoj hipertrofije leve komore [22, 37]. Bolesnici koji se leče hemodijalizom i imaju deficit vitamina D [25(OH)D₃ < 10 ng/mL] imaju statistički značajno veću stopu mortaliteta u odnosu na bolesnike kod kojih je 25(OH)D₃ > 30 ng/mL [22]. Lečenje sa aktivnim metabolitima vitamina D (paricalcitol) dovodi do regresije hipertrofije leve komore [22, 37].

U toku svog razvoja hipertrofija leve komore prolazi kroz dve faze. Adaptivna hipertrofija nastaje kao odgovor na povećan tenzioni stres zida leve komore i ima zaštitno dejstvo. Kada volumen i pritisak

opterećuju levu komoru stalno i nekontrolisano, adaptivna hipertrofija prelazi u maladaptivnu hipertrofiju leve komore, u kojoj se gube miociti, razvija srčana slabost i letalni ishod [38].

Dijagnostika hipertrofije leve komore

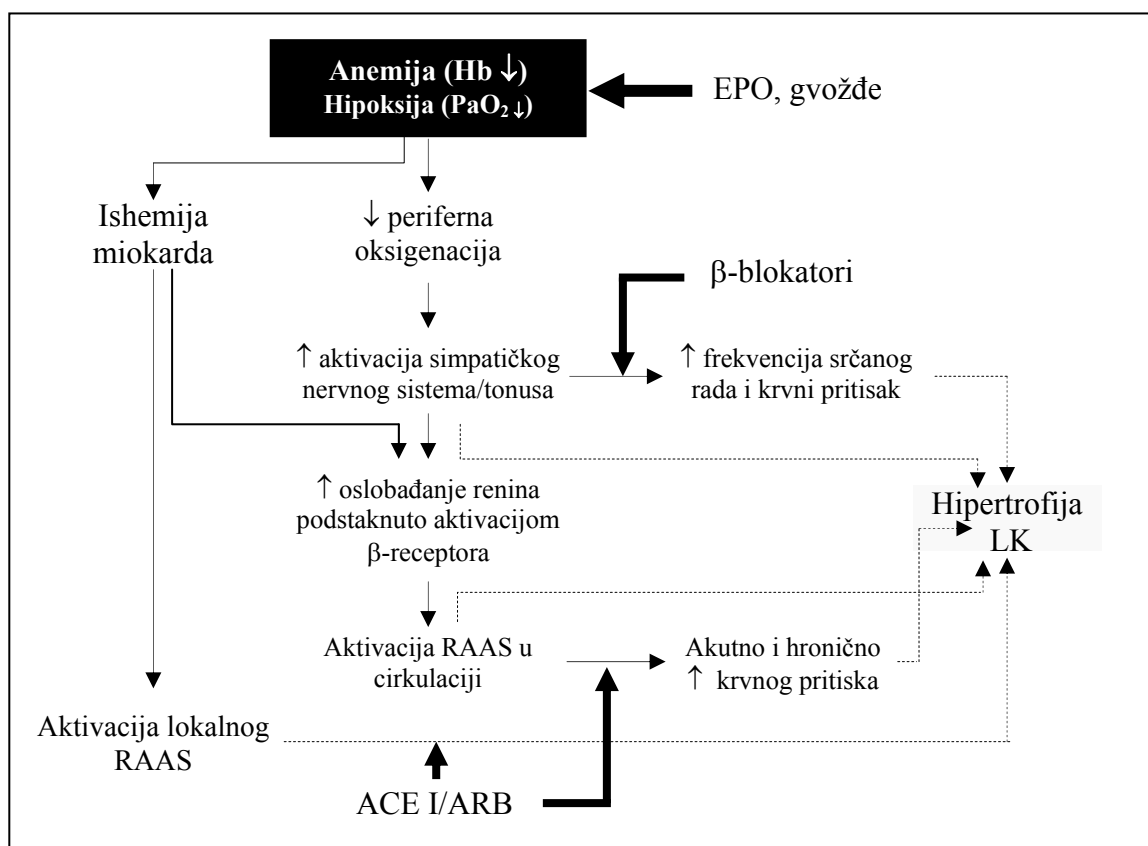
Ehokardiografija ima značajnu ulogu u dijagnostikovanju hipertrofije leve komore i proceni njene funkcije. Sistolna funkcija leve komore poremećena je ako je na ehokardiografskom pregledu frakciono skraćanje leve komore - FSLK $\leq 25\%$ i ejekciona frakcija leve komore - EFLK $\leq 50\%$ [4, 39]. Koncentrična hipertrofija leve komore definiše se kao indeks mase leve komore - LVMi $> 131 \text{ g/m}^2$ kod muškaraca i veći od 100 g/m^2 kod žena, ukoliko je relativna debljina zida leve komore - RWT $> 45\%$ [4, 39]. Ekscentrična hipertrofija leve komore karakteriše se povećanim indeksom mase leve komore (LVMi $> 131 \text{ g/m}^2$ kod muškaraca i veći od 100 g/m^2 kod žena) i relativnom debljinom zida leve komore - RWT $\leq 45\%$ [4, 39]. Ehokardiografska procena funkcije leve komore u dijastoli zasniva se na određivanju brzina rane (E) i pozne (A) komponente protoka krvi kroz mitralno ušće i njihovog relativnog odnosa E/A. Razlikuju se tri tipa poremećaja dijastolne funkcije

leve komore: poremećaj relaksacije (VmaxE/VmaxA $< 1,0$, vreme deceleracije talasa E - DT_E $> 250 \text{ ms}$, izovolumetrijska relaksacija leve komore - IVRT $> 100 \text{ ms}$), pseudonormalizacija i poremećaj restrikcije (VmaxE/VmaxA $> 1,6$, DT_E $< 150 \text{ ms}$, IVRT $< 60 \text{ ms}$) [40]. Magnetna rezonanca srca - CMRI (*Cardiac Magnetic Resonance Imaging*) je zlatni standard za procenu preoblikovanja leve komore i procenu stepena ožiljavanja intersticijuma miokarda leve komore kod bolesnika na hemodijalizi [41].

Lečenje hipertrofije leve komore

Pravovremeno otkrivanje faktora rizika i odgovarajuće lečenje omogućavaju regresiju hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi, shema 1 [42-47]. Rezultati velikih, dobro kontrolisanih kliničkih studija ukazuju da najveći značaj u lečenju hipertrofije leve komore imaju zadovoljavajuća kontrola anemije i arterijskog krvnog pritiska, lečenje poremećaja metabolizma kalcijuma, fosfata, vitamina D i parathormona, i individualizacija lečenja hemodijalizom, tabela 1 [42-47]. Lečenje hemodijalizom značajno utiče na regresiju hipertrofije leve komore.

Shema 1. Terapijski pristup kod bolesnika sa hipertrofijom leve komore koji se leče hemodijalizom



Modifikovano prema referenci [43].

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem, EPO - eritropoetin, ACE I - blokatori konvertaze angiotenzina I, ARB - blokatori receptora za angiotenzin II, LK - leva komora

Tabela 1. Ciljne vrednosti faktora rizika za sprečavanje razvoja hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi

Faktori rizika	Ciljna vrednost
Hipertenzija	Predijalizni arterijski krvni pritisak - TA < 140/90 mmHg
Hiperglikemija	Glikozilirani hemoglobin - HbA _{1c} ≤ 7.0%
Hiperhomocistinemija	Ukupni homocistein - tHcy < 15 μmol/L
Hiperlipidemija	LDL holesterol < 2.6 mmol/L
Anemija	Hematokrit = 33-36%, hemoglobin = 110-120 g/L
Inflamacija	C-reaktivni protein - CRP < 10 mg/L
Protok krvi - Q _{AV}	Protok krvi kroz vaskularni pristup za HD - Q _{AV} = 500 - 1000 mL/min
Sekundarni HPTH	[PO ₄ ³⁻] < 1.6 mmol/L, [Ca ²⁺] _x [PO ₄ ³⁻] < 4.4 mmol ² /L ² , iPTH 100-300 pg/mL

Modifikovano prema referenci [44].

Q_{AV} - protok krvi kroz arterio-vensku fistulu, HPTH - hiperparatireoidizam, PO₄³⁻ - jon fosfata, [Ca²⁺]_x[PO₄³⁻] - proizvod solubiliteta, iPTH - intaktni parathormon, HbA_{1c} - glikozilirani hemoglobin

Svakodnevna kratkotrajna hemodijaliza (6 puta nedeljno po 3h) u periodu od 12 meseci i noćna hemodijaliza (3 puta nedeljno po 6-8h) u periodu od šest meseci, značajno smanjuju hipertrofiju leve komore, u poređenju sa konvencionalnom hemodijalizom (3 puta nedeljno po 4h) [6].

Zaključak

Izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj hipertrofije leve komore i primena odgovarajućeg lečenja za postizanje ciljnih vrednosti faktora rizika, smanjuju stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, i poboljšavaju kvalitet života bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama.

Literatura

- Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 58-68.
- Petrović D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients - epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893-900.
- Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1328-31.
- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1079-84.
- McIntyre CW, John S.G, Jefferies HJ. Advances in the cardiovascular assessment of patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2008; 1(6): 383-91.
- Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008; 1(4): 199-205.
- Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080-8.
- Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 897-903.
- Voroneanu L, Covic A. Arrhythmias in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2009; 22(6): 716-25.
- Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Left ventricular hypertrophy - risk factor for poor outcome in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008; 9(4): 129-35.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 77-80.
- Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-traditional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10(3): 95-102.
- Lynn KL. Hypertension and Survival in Hemodialysis Patients. *Semin Dial* 2004; 17(4): 270-4.

14. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 29-36.
15. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94.
16. London GM. Arterial function in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 12-5.
17. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; LXIII(9-10): (u štampi).
18. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32(3): 173-9.
19. Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 5): 2-8.
20. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 36-45.
21. Valdivieslo JM, Ayus JC. Role of vitamin D receptor activators on cardiovascular risk. *Kidney Int* 2008; 74(Suppl 111): 44-9.
22. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the Cardiovascular System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(9): 1515-22.
23. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ERS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(Suppl 1): 79-91.
24. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 155-9.
25. Lopez-Gomez JM, Villaverde M, Jofre R, et al. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): 63-8.
26. Allon M. Current Management of Vascular Access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(4): 786-800.
27. Jagić N, Petrović D, Miloradović V, Novaković B. Clinical importance of early detection of vascular access failure in haemodialysis patients. *Medicus* 2006; 7(3): 103-6.
28. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu - faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007; LX(3-4): 183-6.
29. MacRae JM, Levin A, Belenkie I. The Cardiovascular Effects of Arteriovenous Fistulas in Chronic Kidney Disease: A Cause for Concern? *Semin Dial* 2006; 19(5): 349-52.
30. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of Bone and Mineral Abnormalities to Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 836-43.
31. Valdivieslo JM, Ayus JC. Role of vitamin D receptor activators on cardiovascular risk. *Kidney Int* 2008; 74(Suppl 111): 44-9.
32. Eddington H, Klara PA. The association of chronic kidney disease - mineral bone disorder and cardiovascular risk. *J Ren Car* 2010; 36(Suppl 1): 61-7.
33. Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(10): 1031-41.
34. Lacson E, Levin NW. C-Reactive Protein and End-Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438-48.
35. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007; LX (Suppl 2): 160-4.
36. Ward RA. Ultrapure Dialysate. *Semin Dial* 2004; 17(6): 489-97.
37. Szeto C-C, Li PK-T. The use of vitamin D analogues in chronic kidney diseases: possible mechanisms beyond bone and mineral metabolism. *NDT Plus* 2009; 2(3): 205-12.
38. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic Cardiomyopathy: an Overload Cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4(2): 93-5.
39. Petrović D, Stojimirović B. Hipertrofija leve komore kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. *Med Pregl* 2008; LXI(7-8): 369-74.
40. Cohen-Solal A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 3-5.
41. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008; 1(4): 199-205.
42. Hampl H, Hennig L, Rosenberger C, Riedel E, Scherhag A. Proven Strategies to Reduce

- Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2006; 24(1): 100-6.
43. Hampl H, Riedel E. Cardiac Disease in the Dialysis Patient: Good, Better, Best Clinical Practice. *Blood Purif* 2009; 27(1): 99-113.
44. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. Loscalzo J, London GM, (eds). New York: The Oxford University Press; 2000: 463-81.
45. Alicic RZ, Tuttle KR. Management of the Diabetic Patient with Advanced Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2010; 23(2): 140-7.
46. De Bie MK, van Dam B, Gaasbeek A, van Buren M, van Erven L, Bax JJ, et al. The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart J* 2009; 30(13): 1559-64.
47. Henrich WL. Optimal Cardiovascular Therapy for Patients with ESRD over the Next Several Years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(Suppl 1): 106-9.

Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinika za kardiologiju, Sremska Kamenica¹

INFAKRT MIOKARDA KOD TRANSPLANTIRANIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

MYOCARDIAL INFARCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Slavenka Vodopivec, Igor Mitić, Tatjana Đurđević- Mirković, Dušan Božić,
Lada Petrović, Tatjana Ilić, Vladimir Sakač, Marko Kovač¹

Sažetak

U radu koji je retrospektivna analiza 22-godišnjeg praćenja transplantiranih bubrežnih bolesnika, iznose se rezultati kliničkog praćenja infarkta miokarda u našem Centru u dva vremenska perioda, i to: I period od 1986-1998 godine (116 pacijenata) i II period 2000-2010 godine(96 pacijenata) u odnosu na prevalencu infarkta miokarda, kao i analiza uticaja faktora rizika za razvoj ovog oboljenja. Prvi period karakteriše visoka prevalenca oboljenja (12%)sa smrtnim ishodom koji je iznosio 64, 28% slučajeva dok je II period karakterisan niskom prevalencom i dobrim ishodom. Loša funkcija kalema, muški pol, više vrednosti krvnog pritiska i holesterola, kao i pušenje, bili su faktori od uticaja na prevalencu oboljenja i njen ishod. Bolji rezultati u smanjenju prevalencu infarkta miokarda u poslednjoj dekadi postignuti su boljim menadžmentom hronične bubrežne insuficijencije, boljim dijaliznim tehnikama, intenziviranju terapije hipertenzije, hiperlipidemije i boljoj komplijansi .

Ključne reči: Transplantacija bubrega, infarkt miokarda

Summary

The aim of the study is to evaluate the prevalence of myocardial infarction in renal transplant patients, and all precipitant factors of the illness. This is a retrospective analysis which includes two time periods of transplanatation in our Center. The first period from year 1986 to 1998 (116 patients) and the second period from year 2000 to 2010 (96 patients). The first period is characterised with high prevalence of myocardial infarction (12%) and consecutive death outcome (64.28%) of patients. The second period is characterised with low incidence of myocardial infarction (2.08%) and good prognosis. Cardiovascular risk factors have been analysed and it has been concluded that poor kidney function, male sex, higher arterial tension and higher blood cholesterol as well as smoking cigarettes have been the most important risk factors. The factors of influence in lowering prevalence of myocardial infarction and cardiac death after kidney transplantation in the past

decade are better management of chronic renal failure, better dialysis procedure, intensive antihypertensive and anilipemic therapy and the better compliance.

Key words: Renal transplantation, myocardial infarction.

Uvod

Istraživanja prevalencu koronarne bolesti nakon transplantacije bubrega ukazuju na pet puta veću prevalencu od podataka Framingemske studije pacijenata sličnog pola i uzrasta. Istraživanja u poslednjoj deceniji ,pak, ukazuju na činjenicu da je smrt bolesnika sa funkcionalnim graftom najčešći uzrok gubitka kalema, a kardiovaskularna bolest najčešći uzrok smrti nakon bubrežne transplantacije. Na prevalencu koronarne bolesti utiču pre svega pretransplantaciona kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, disfunkcija kalema, hiperlipoproteinemija, dijabetes, pušenje, kao i imunosupresivni režim preko uticaja na lipidski status, glikoregulaciju i reološke osobine krvi. Kad se tome dodaju faktori koji deluju tokom same osnovne bubrežne bolesti (anemija, hipervolemija, hipertenzija hipetrofija leve komore, hiperparatireoidizam, dijabetes, hipoalbuminemija, hiperhomocisteinemija, hronična inflamatorna stanja, pušenje.), a potom tokom dijaliznog postupka :(anemija, hronična ekspanzija volumenom, oksidativni stres, mikroinflamatorna stanja, dijabetes, hiperparatireoidizam, pušenje, dislipidemija, hipertenzija, hipetrofija leve komore) dobija se jasnija slika stanja.

Metodologija

Retrospektivnom analizom iz istorija bolesti i bolesničkih polikliničkih kartona klinike za nefrologiju i klinike za imunologiju vršeno je ispitivanje u dva vremenska perioda : I period 1986-1998 (116 bolesnika) i II period 2000-2010 godina (96 bolesnika). Prosečna starost žena iznosila je 34,4 g. a muškaraca 37 g. života. Imunosupresija u I periodu bila je dominantno trojna terapija (Cyclosporine, Metilprednisolon i Azatioprin) dok je u poslednjoj deceniji protokol imunosupresije sadržavao Cyclosporine, Prograf odnosno Rapamune dok je

Azatioprin zamenio Cellcept ili Myfortic. Analizirani su faktori od uticaja za nastanak infarkta miokarda počevši od porekla organa, osnovne bolesti primaoca, funkcije kalema, prisustva klasičnih faktora rizika kao što su hipertenzija, gojaznost, hiperlipoproteinemija, smanjena fizička aktivnost i pušenje. Ispitivani su klinički, laboratorijski parametri, vršeno je ispitivanje Holter monitoringom srca i krvnog pritiska, 2 D ehokardiografija, pregled očnog dna i BMI.

Diskusija i zaključci

Tokom rada, analizirani faktori od uticaja za nastanak kardiovaskularnih bolesti fokusirano na infarkt miokarda i anginu pectoris, pokazali su u periodu I prevalencu bolesti koja je visoka ali se uklapa u literaturne podatke iz tog perioda, i kao što je napomenuto to je 12% ispitivanih bolesnika. / Prevalenca koronarne bolesti srca za period I opservacije za SAD se kretala od 12, 6- 15, 1% dok je u Evropi ona iznosila 6- 14, 6%. /

Faktori rizika bili su zastupljeni u vidu gojaznosti 28%, pušenje cigareta 27%, smanjena fizička aktivnost 11% hiperlipoproteinemija 81% dijabetes 3, 4% dok se patološka tolerancija glikoze sreće u 11% slučajeva. Podaci o gojaznosti transplantiranih bolesnika za Evropu su 10-19% a za SAD 35, 3% , za pušenje 35-40% , SAD 25% hiperlipoproteinemije se sreću između 20 % Evropa i 70 % SAD. Prema ovim podacima najznačajniji riziko faktor kod naših bolesnika je nepravilna ishrana i sledstvena hiperlipoproteinemija kao i hipertenzija koja je kod naših bolesnika verifikovana u 88% slučajeva, čemu je svakako doprinosila i imunosupresivna terapija jer je 86% bolesnika kao imunosupresiv koristilo Cyclosporine A za koji je poznato da utiče na povećanje tenzije. Lošija funkcija kalema sreće se češće u grupi bolesnika sa infarktom miokarda mada statističkom obradom nije dobijena signifikantnost.

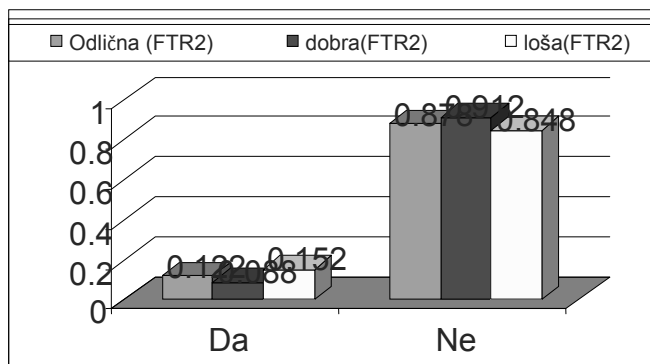
S obzirom na relativno visoku smrtnost onih koji su dobili infarkt miokarda 64, 28%, analizirani su parametri u odnosu na smrtni ishod gde su dobijeni podaci dominantne zastupljenosti muškog pola, viših vrednosti sistolne i dijastolne tenzije, starije životne dobi, visoke vrednosti ukupnog a niže vrednosti HDL holesterola. Gojaznost nije dominantno uticala na pojavu infarkta miokarda, ali se pušenje signifikatno javlja kao faktor rizika kod umrlih bolesnika utičući indirektno na težinu hipertenzije.

U periodu II (2000-2010 / infarkt miokarda imala su samo 2 bolesnika koja su ga i preživela a dominantan faktor rizika je i hiperlipoproteinemija.

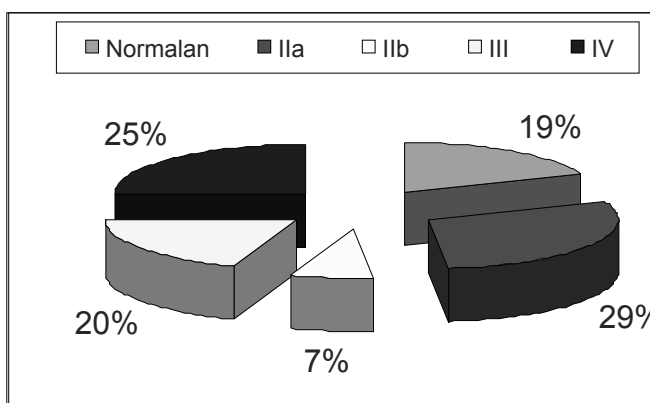
U zaključku možemo reći da postoji značajna razlika u prevalenci i ishodu infarkta miokarda u današnje vreme kao i pre 20 godina.

Od faktora rizika razvoja kardiovaskularne bolesti ističe se hiperlipoproteinemija i hipertenzija.

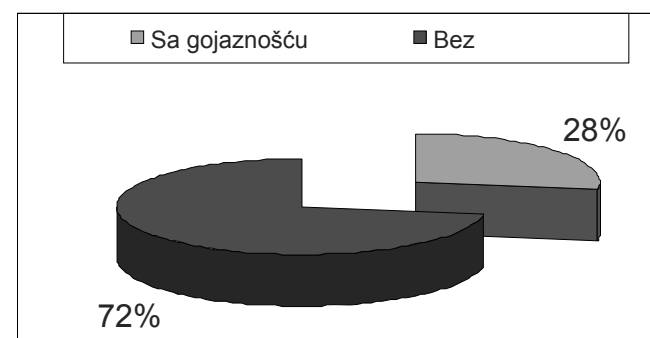
Šema br. 1 - Najveća zastupljenost bila je tipa II HLP



Šema br 2 - Od svih ispitivanih pacijenata 28% bilo je gojazno



Šema br 3 - Zastupljenost pušenja kod bolesnika sa transplantiranim bubregom iznosila je 27%



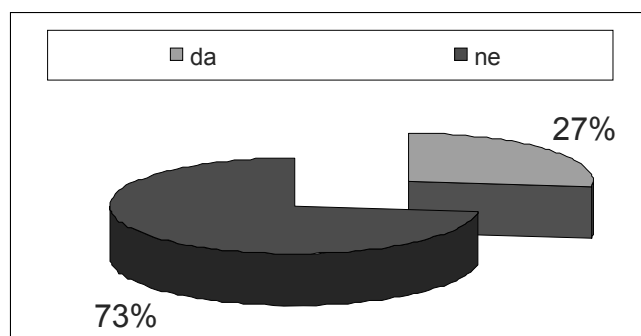
Infarkt miokarda značajnije je zastupljen kod bolesnika sa težim oblikom hipertenzije.

Infarkt miokarda uz srčanu slabost vodeći je uzrok fatalnog kardiovaskularnog događaja kod naših bolesnika.

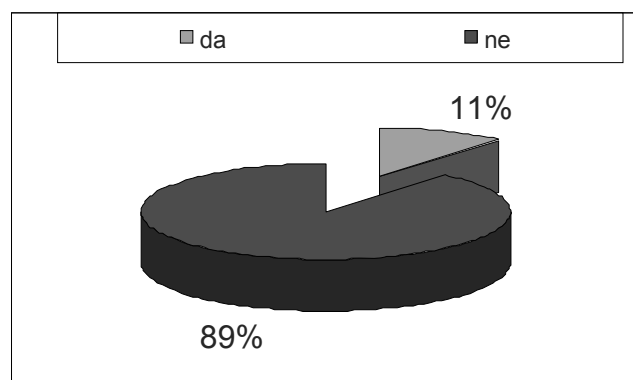
Smanjenje prevalencije infarkta miokarda poslednjih 10 godina objašnjava se poboljšanjem menadžmenta hronične bubrežne insuficijencije i dijaliznih procedura ,kao i energičnijim lečenjem hipertenzije i hiperlipoproteinemije kao i boljom komplijansom.

Zastupljenost infarkta miokarda u odnosu na funkciju kalema bila je najveća u grupi sa lošom funkcijom kalema.

Šema br 4 - Fizički neaktivno bilo je 11% pacijenata



Šema br 5 - Poreklo organa, dijagnoza bolesti i srčana oboljenja u grupama bolesnika sastavljenim prema funkciji kalema



Šema br 6

Posmatrani parametar	Grupe bolesnika			P
	Ser.kreatinin do 130 mmol/l	Serumski kreatinin od 130-260 mmol/l	Serumski kreatinin >260 mmol/l	
Funkcija kalema	Odlična	Dobra	Losa	
Kalem od živog davaoca	25 (51.02%)	11 (32.35%)	17 (51.51%)	0.09
Dijagnoza osnovne bolesti	-	-	Glomerulonephritis extracapilaris 6%	0.08
Kongestivna srčana slabost	6 (12.24%)	12 (35.29%)	10 (30.30%)	0.05
Angina pectoris	7 (14.3 %)	7 (20.6 %)	4 (12.1 %)	N.S.
Infarkt miokarda	6 (12.2 %)	3 (8.8 %)	5 (15.2 %)	N.S.
Hipertrofija miokarda L. Komore (EKG nalaz)	24 (49.0 %)	21 (61.8 %)	22 (66.7 %)	N.S.
Aritmija (EKG nalaz)	4 (8.2 %)	7 (20.6 %)	9 (27.3 %)	0.06

Literatura

1. Ansell D, Udayarej UP, Steenkamp R et al. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from UK Renal Registry. *Am J Transplant* 2007;7: 1167-1176.
2. Lodhi A, Meier-Kriesche H, Ulf. Kidney allograft survival: the long and short of it. *NDT* 2011 26: 15-17
3. Lang S, Kuchle C, Fricke H, Schiffel H. Biocompatible intermittent hemodialysis. *New Horizons* 1995; 3:680-687.
4. Lindholm A, Albrecht D, Frodin L et al. Ischemic heart disease: major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60:451-457.
5. Moreso F, Calvo N, Pascual J, Anaya F, Jimenez C et al. Early statin is an independent predictor of long-term graft survival. *NDT Plus* 2010;3(Suppl.2): 1126-1131
6. Ponticelli C, Coppo R, Salvadori M. Glomerular diseases and transplantation similarities in pathogenic mechanisms and treatment options. *NDT* Vol 26 No 1, 2011; 35
7. TH Nguyen P, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyst O and Jadoul M. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *NDT* 2010, 25: 3773-3778.

*Kliničko odeljenje za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje sa centrom za dijalize „Prof. dr Vasilije Jovanović“, KBC Zvezdara, Beograd
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za nefrologiju KCS*

KVALITET ŽIVOTA BOLESNIKA LEČENIH KUĆNOM HEMODIJALIZOM

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS ON HOME HEMODIALYSIS

Živka Đurić, Nikola Lazić, Sanja Simić Ogrizov², Jovan Popović, Nada Dimković

Sažetak

Kućna hemodijaliza (HD) je vid dijalizne terapije koji pruža duže preživljavanje, bolju rehabilitaciju i kvalitet života nego drugi modaliteti lečenja terminalne bubrežne insuficijencije. Kvalitet života je važan pokazatelj adekvatnosti hemodijalize. Na njega utiču mnogi faktori. Cilj rada je bio da se odredi kvalitet života kod bolesnika na kućnoj hemodijalizi na osnovu uporedne analize bolesnika na bolničkoj hemodijalizi

Kvalitet života je analiziran uporednom analizom kvaliteta života 20 bolesnika na kućnoj HD i 40 bolesnika na bolničkoj HD srodnih po dužini dijaliziranja. Analiza kvaliteta života uradjena je na osnovu podataka dobijenih popunjavanjem upitnika KDQOL-SF koga čini 19 skala. On se sastoji iz dela za opštu procenu zdravlja (8 skala) i dela specifičnog za bubrežne bolesnike koji se leče dijalizama (11 skala). Skorovi dobijeni primenom upitnika su od 0 do 100. Veći skor označava bolji kvalitet života u određenom domenu. Poredjenjem srednjih vrednosti skorova u skalama KDQOL-SF upitnika za procenu kvaliteta života dobijena je statistički značajna razlika u 15 skala: u svih 8 skala za opštu procenu zdravlja i u 7 od 11 skala specifičnih za bubrežne bolesti i dijalizu.

U većini skala bolesnici na kućnoj HD imali su veće srednje vrednosti skorova od bolesnika na bolničkoj HD. Rezultati ispitivanja su pokazali da je kod bolesnika lečenih kućnom HD postignut bolji kvalitet života u svim domenima: u fizičkom, mentalnom, socijalnom i opštem zdravlju.

Ključne reči: *kvalitet života, kućna hemodijaliza, bolnička hemodijaliza*

Summary

Quality of life (QoL) is an important parameter of treatment adequacy in dialysis patients. Previous studies have shown that home hemodialysis (HD) is a renal replacement therapy providing better rehabilitation, survival and QoL than other dialysis modalities.

The aim of this study was to assess and to compare the QoL in patients on home HD and in-center HD. Out of 60 patients that were analyzed, 20

were on home HD and 40 were in in-center HD with very similar duration of HD. QoL was analyzed by using KDQOL – SF test which includes scores for General Health judgement (8 scales) and scores specific for renal diseases/dialysis (11 scales) with higher scores reflecting better QoL.

Diference in scores was documented in 7/11 KDQOL-SF scales specific for renal diseases/dialysis and in 8/8 KDQOL-SF scales specific for overall health judgment for the benefit of patients on home HD. The results confirmed that patients on home HD had significantly higher scores in 15 scales of measure and therefore, a better QoL.

Key words: *quality of life, home hemodialysis, in-center hemodialysis*

Uvod

Kućna hemodijaliza (HD) je vid dijalizne terapije koji pruža duže preživljavanje, bolju rehabilitaciju i kvalitet života nego drugi modaliteti lečenja terminalne bubrežne insuficijencije (1). Lečenje kućnom HD započeto je sredinom šezdesetih godina prošlog veka. U periodu od 1960. do 1970. godine lečenje bolesnika HD postaje opterećeno mnogobrojnim finansijskim, socijalnim i etičkim problemima i medicinskim komplikacijama. Nakon što su Scribner i Babb prilagodili prvi aparat za HD za kućnu upotrebu, uradjena je prva HD u kućnim uslovima u Vašingtonu 1964. godine (2). Dalji tehnički razvoj kućne HD i pojednostavljenje opreme i same procedure izvođenja dijalize nastavlja se i tokom narednih godina kada zbog svojih ekonomskih i medicinskih prednosti kućna HD beleži ekspanziju (Tabela 1) (3).

Kvalitet života bolesnika kao mera uspešnog lečenja

Kvalitet života u opštem smislu podrazumeva sposobnost za obavljanje životnih i radnih funkcija (4). Kao termin u stručnoj medicinskoj literaturi pojavio se pre četiri decenije.

Napredak medicine, sredinom prošlog veka, dao je nadu u mogućnost potpunog izlečenja mnogih bolesti. Medjutim vremenom je postajalo jasno da

odredjene bolesti kao što su dijabetes, hipertenzija, maligne bolesti, astma, AIDS, insuficijencija bubrega imaju hroničan tok i pored primenjene terapije. Zato je rasla i potreba za saznanjem da li su medicinske – terapijske intervencije korisne za bolesnika i njegovu porodicu. Pojam kvaliteta života bolesnika koji boluju od hroničnih bolesti počinje sve više da dobija na značaju (5). Iz opšteg pojma kvaliteta života izdvojen je poseban deo – zdravljem uslovljen kvalitet života (Health related quality of life) koji opisuje uticaj bolesti, terapijskog tretmana i složenih intervencija na fizički i mentalni status u svakodnevnim aktivnostima. On procenjuje bolesnikovo funkcionisanje, "osećaj dobrog" i uopšte percepciju zdravlja u svakom od sledeća tri domena: fizičkom, mentalnom i socijalnom

(6). Po definiciji Svetske zdravstvene organizaciji zdravlje je stanje kompletnog fizičkog, psihičkog i socijalnog osećanja "dobrog" a ne samo odsustvo bolesti i nemoći (7). Zato je sveobuhvatna procena kvaliteta života bolesnika koji boluju od hroničnih bolesti zasnovana na konceptu zdravljem uslovljenog kvaliteta života. Ona mora biti višedimenzionalna i mora obuhvatiti fizičko zdravlje i simptome, mentalni status i socijalno funkcionisanje (8). Osnovna svrha merenja kvaliteta života, kao ishoda medicinskog tretmana, je da povratno utiče na njegov kvalitet. Samo ona dijagnostika i terapija koja ima pozitivan efekat na kvalitet života može se smatrati odgovarajućom i primenjivati u praksi (4).

Tabela 1. Prednosti kućne hemodijalize u odnosu na bolničku hemodijalizu

veća sloboda u propisivanju ritma i dužine HD i postizanje bolje intra i post dijalizne tolerancije (sporija i fiziološkija procedura)
aktivno učešće u sopstvenom lečenju
veća motivisanost i odgovornost za sopstveno lečenje
preuzimanje potpune kontrole nad sopstvenom bolešću
nezavisnost u odnosu na medicinsko osoblje i izolovanost od bolesnika u bolničkim centrima koji imaju ozbiljne medicinske probleme
stalna edukacija bolesnika i članova porodice (u vezi sa terapijskim i tehničkim inovacijama)
manja učestalost težina komorbidnih stanja u odnosu na bolničku HD
bolja rehabilitacija bolesnika na kućnoj HD
bolji kvalitet života bolesnika na kućnoj HD

Tokom prethodnih decenija pažnja lekara i istraživača bila je prevashodno usmerena na kliničke aspekte ishoda bolesti i preživljavanje. Dok je u prvim godinama primene dijalize i transplantacije najvažniji cilj bio produženje života bolesnika, u sledećim decenijama se sve više težilo da se taj produženi život obogati što većim stepenom rehabilitacije i što boljim kvalitetom života bolesnika. Smrtnost bolesnika lečenih dijalizama i transplantacijom postala je samo grub pokazatelj uspešnosti ovih metoda lečenja. Bolesnikova sopstvena percepcija zdravlja postaje veoma važna u proceni rezultata lečenja terminalne bubrežne insuficijencije (TBI) (8,9). Objavljivanje procene kvaliteta života 859 bolesnika sa TBI koji se leče dijalizama ili im je presađen bubrež, autora Evans-a i sar, 1985. godine, predstavlja prekretnicu u istraživanju ove problematike (10). Ovaj fundamentalni članak skrenuo je pažnju medicinske javnosti na zdravljem uslovljen kvalitet života (HRQoL) bolesnika sa TBI.

Uparedo sa naglim porastom interesovanja za bolesnikovu percepciju vlastitog zdravlja i osećanja opšteg stanja raste i spoznaja o neophodnosti postojanja validnih metoda za analizu ovih subjektivnih gledišta. Razvijeni su mnogobrojni opšti i specifični (za bolest vezani) testovi sa pitanjima koja pokrivaju fizički, psihološki i socijalni domen (6, 8).

Opšti testovi (generički) su napravljeni za široku primenu u različitim populacijama. Oni obavezno sadrže kompletan spektar procene zdravlja po definiciji SZO (fizička, mentalna i socijalna dimenzija). S obzirom na opšti karakter ovih testova oni omogućavaju upoređivanje dve različite populacije (napr. zdravu i bolesnu) ali ne mogu da otkriju male, klinički važne promene u specifičnim hroničnim bolestima kao što je TBI.

Specifični testovi su mnogo osetljiviji za osobenosti posebne populacije obolele od određene bolesti; osetljivi su na promene tokom vremena ali se ne mogu primeniti na drugu populaciju. Takođe, ta specifičnost ih ograničava da se rezultati dobijeni ovim upitnicima za različite populacije bolesnika ne mogu međusobno porediti. Ovo su tzv. za bolest vezani testovi (9).

Sama metodologija obrade podataka dobijenih putem testa zasniva se na pretvaranju odgovora bolesnika iz testova u numeričke skorove. Oni se potom koriste za izračunavanje srednjih vrednosti skala (ili drugih srednjih vrednosti) formiranih za procenu određenih aspekata kvaliteta života. Što je veća numerička tj. srednja vrednost skora to je kvalitet života u tom domenu bolji.

Test KDQOL-SF (Kidney Disease Quality Of Life-Short Form,version 1.3)

Najnoviji testovi, kao što je KDQOL autora Hays-a i sar. predstavljaju kombinaciju dve vrste testova: opštih i specifičnih. U studiji Hays-a i saradnika radjenoj 1994. godine na Univerzitetu u Kaliforniji uz pomoć Rand Korporacije promovisan je novi specifični instrument za procenu kvaliteta života bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega (verzija za dijalizu): Kidney disease quality of life - KDQOL (11).

Pošto se vremenom pokazalo da je ova prvobitna verzija testa koja je imala 134 pitanja nepraktična za primenu, 1997. godine je napravljena nova skraćena verzija koja ima 80 pitanja i čije je popunjavanje zahtevalo manje vremena. Test je skraćen ali su mu dodata i nova pitanja iz oblasti seksualne aktivnosti tako da je dobijena kraća dopunjena verzija: KDQOL – SF 1.3 (Short Form) (12).

Cilj rada

Cilj rada je bio da se odredi kvalitet života kod bolesnika na kućnoj hemodijalizi a u poređenju sa kvalitetom života bolesnika na bolničkoj hemodijalizi.

Metodologija

Kvalitet života je analiziran uporednom analizom kvaliteta života 20 bolesnika na kućnoj HD i 40 bolesnika na bolničkoj HD srodnih po dužini dijaliziranja.

Analiza kvaliteta života uradjena je na osnovu podataka dobijenih popunjavanjem upitnika KDQOL-SF (11, 12, 13). Upitnik koji formira ovaj test sastoji se iz pet delova u kojima su 24 pitanja svrstana u 19 skala.

Strukturu KDQOL-SF 1.3 upitnika čine dva osnovna dela: opšte jezgro i specifični deo.

Kao opšte jezgro korišćen je generički upitnik SF-36 (RAND 36-item health survey) upitnik koji sadrži 36 stavki svrstanih u 8 skala - merenja koja sadrže veći broj pitanja:

1. fizičke funkcije (physical function -PF): 10 pitanja
2. uloga fizičkih funkcija (role-physical-RP): 4 pitanja
3. bol (pain -P): 2 pitanja
4. percepcija opšteg zdravlja (general health perceptions – GHP): 5 pitanja
5. emocionalno stanje (emotional well - being – EWB): 5 pitanja
6. uloga emocija (role emotional – RE): 3 pitanja
7. socijalna funkcija (social function –SF): 2 pitanja
8. energija /zamor (energy / fatigue –EF): 4 pitanja

Specifični deo testa se sastoji iz 11 skala koje čine specijalna pitanja vezana za simptome i probleme bubrežnih bolesnika koji se leče dijalizama:

1. simptomi/problemi (symptoms/problems - SP): 12 pitanja
2. efekti bubrežne bolesti (effects of kidney disease - EKD): 8 pitanja
3. opterećenost bubrežnom bolešću (burden of kidney disease – BKD): 4 pitanja
4. radna sposobnost (work status –WS): 2 pitanja
5. kognitivna funkcija (cognitive function - CF): 3 pitanja
6. kvalitet socijalnih interakcija (quality of social interaction –QSI): 3 pitanja
7. seksualna funkcija (sexual function-SF): 2 pitanja
8. spavanje (sleep – S): 4 pitanja
9. socijalna podrška (social support – SS): 2 pitanja
10. ohrabrenje osoblja na dijalizi (dialysis staff encouragement - DSE): 2 pitanja
11. satisfakcija bolesnika (patients satisfaction – PS): 1 pitanje

Ovaj specifični deo KDQOL-SF testa sadrži ciljane pitanja vezana za bubrežne bolesti. Pitanja koja formiraju pojedine skale su preuzeta iz drugih testova. Statistička obrada podataka uradjena je korišćenjem kompjuterskog statističkog programa SPSS. Za ispitivanje razlike korišćen je neparametarski Mann-Whitney test. Vrednosti

$p \leq 0.05$ su uzimane kao statistički značajne.

Rezultati

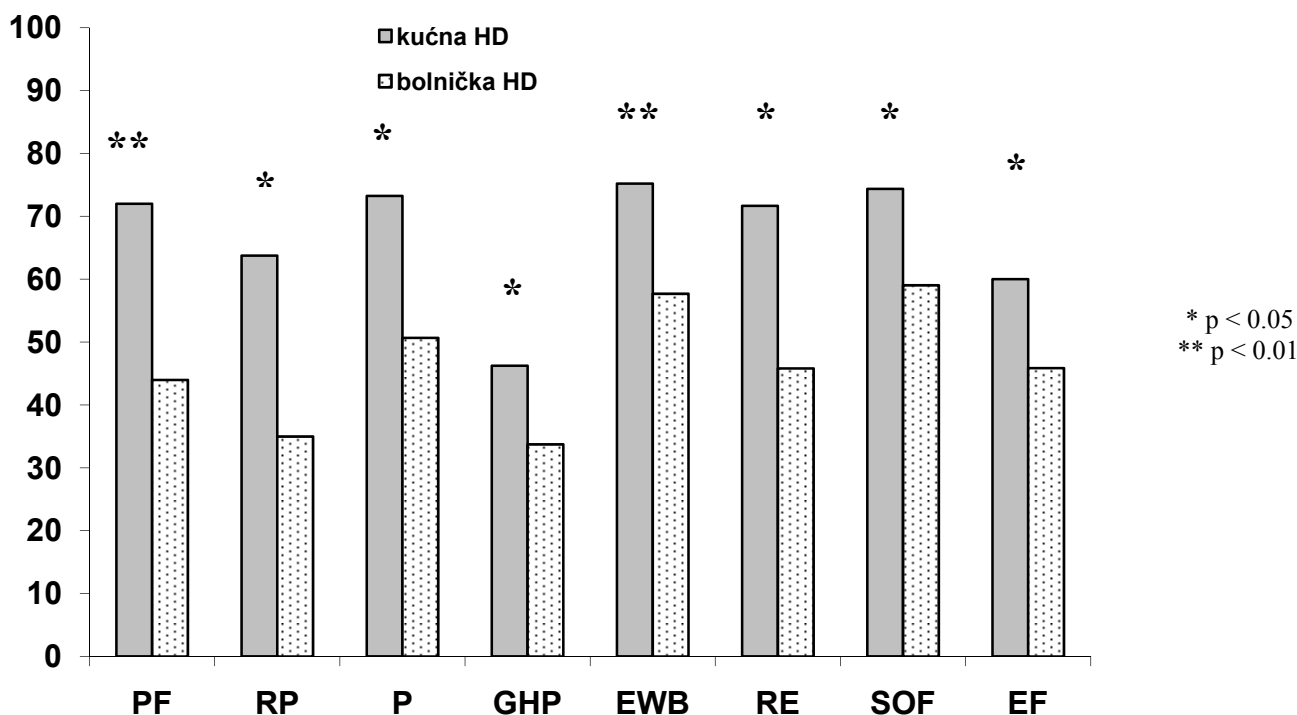
Poredjenjem srednjih vrednosti skorova u skalama KDQOL-SF upitnika za procenu kvaliteta života dobijena je značajna razlika u 15 skala. Iz Grafikona 1 se vidi da je razlika evidentna u svim skalama koje služe za opštu procenu zdravlja (fizičko funkcionisanje /PF/, uloga fizičkih funkcija /RP/, bol /P/, percepcija opšteg zdravlja /GHP/, emocionalno stanje /EWB/, uloga emocija /RE/, socijalna funkcija /SF/, energija-zamor /EF/). Takođe, statistički značajna razlika u korist bolesnika na kućnoj HD, vidi se u većini skala specifičnih za bubrežne bolesti i dijalizu (simptomi/problemi /SP/, efekti bubrežne bolesti /EKD/, opterećenost oboljenjem /BKD/, radna sposobnost /WS/, seksualna funkcija /SF/, spavanje /S/ i satisfakcija bolesnika /PS/)(Grafikon 2). U 4 skale nije potvrđena značajna razlika a to su: kognitivna funkcija /CF/ kvalitet socijalnih interakcija /QSI/, socijalna podrška /SS/ i ohrabrenje od osoblja na dijalizi /DSE/. U većini skala bolesnici na kućnoj HD imali su veće srednje vrednosti skorova. To potvrđuje da je na kućnoj HD postignut bolji kvalitet života u sve četiri oblasti: fizičkom, mentalnom, socijalnom i opštem zdravlju (Tabela 2, Grafikon 1 i 2).

Tabela 2. Poređenje srednjih vrednosti skorova KDQOL-SF skale bolesnika na kućnoj i bolničkoj hemodijalizi

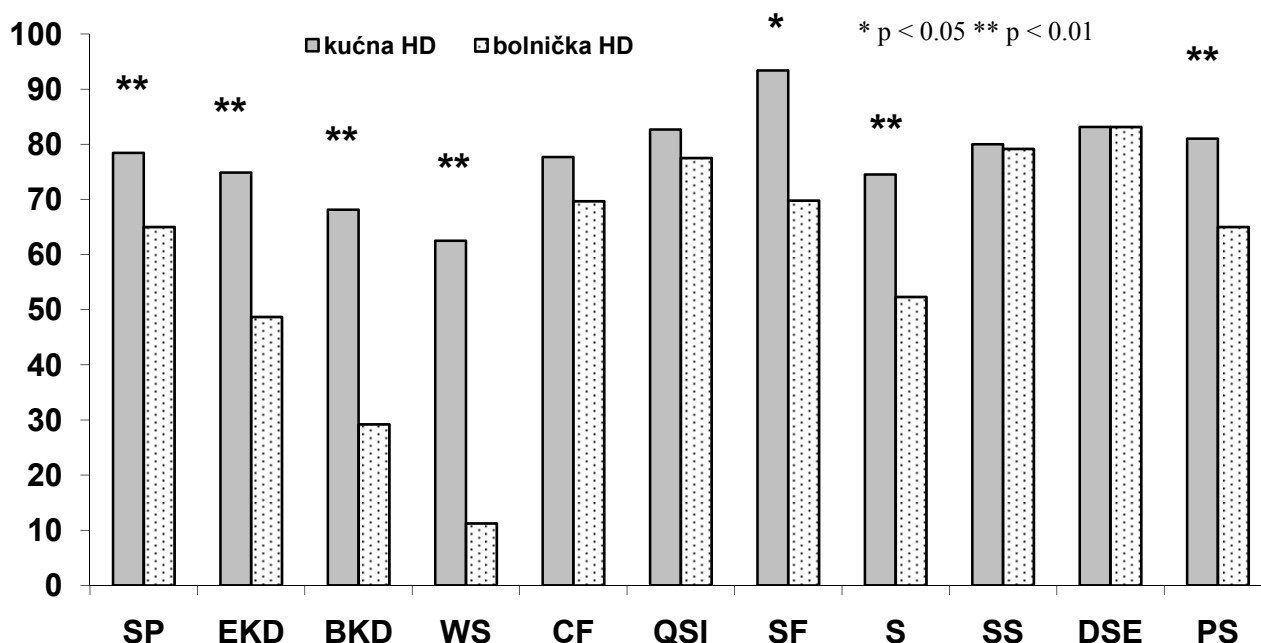
KDQOL- SF SKALE		HD	N	Min	Max	Srednja vrednost	SD
1	Fizičke funkcije Physical function (PF) **	bolnička	40	0.00	100.00	44.00	28.83
		kućna	20	25.00	95.00	72.00	22.33
2	Uloga fizičkih funkcija Role – physical (RP) **	bolnička	40	0.00	100.00	35.00	36.16
		kućna	20	0.00	100.00	63.75	40.13
3	Bol Pain (P) *	bolnička	40	0.00	100.00	50.69	30.76
		kućna	20	22.50	100.00	73.25	29.60
4	Percepcija opšteg zdravlja General Health Perception (GHP)*	bolnička	40	0.00	80.00	33.75	21.15
		kućna	20	10.00	90.00	46.25	20.58
5	Emocionalno stanje Emotional well-being (EWB) **	bolnička	40	0.00	96.00	57.70	24.90
		kućna	20	28.00	100.00	75.20	18.20
6	Uloga emocija Role – emotional (RE) *	bolnička	40	0.00	100.00	45.83	38.26
		kućna	20	0.00	100.00	71.67	34.67
7	Socijalna funkcija Social function (SOF) *	bolnička	40	0.00	100.00	59.06	26.85
		kućna	20	25.00	100.00	74.38	24.83
8	Energija / zamor Energy / fatigue (E/F) *	bolnička	40	0.00	90.00	45.88	20.91
		kućna	20	5.00	100.00	60.00	26.36
9	Simptomi/problemi Symptoms/problems (SP) **	bolnička	40	0.00	100.00	65.00	22.65
		kućna	20	16.67	97.92	78.44	19.00
10	Efekti bubrežne bolesti Effects of kidney disease (EKD) **	bolnička	40	0.00	84.38	48.68	21.80
		kućna	20	3.13	100.00	74.85	21.64
11	Opterećenost bub.oboljenjem Burden of kidney disease (BKD) **	bolnička	40	0.00	81.25	29.22	24.57
		kućna	20	25.00	100.00	68.13	25.64
12	Radna sposobnost Work status (WS) **	bolnička	40	0.00	100.00	11.25	26.52
		kućna	20	0.00	100.00	62.50	39.32
13	Kognitivna funkcija Cognitive function (CF)	bolnička	40	0.00	100.00	69.67	24.99
		kućna	20	40.00	100.00	77.67	18.52
14	Kvalitet socijalnih interakcija Quality of social interaction (QSI)	bolnička	40	0.00	100.00	77.50	21.81
		kućna	20	40.00	100.00	82.67	17.36
15	Seksualna funkcija Sexual function (SF) *	bolnička	12	0.00	100.00	69.79	29.89
		kućna	17	50.00	100.00	93.38	14.74
16	Spavanje Sleep (S) **	bolnička	40	17.50	97.50	52.31	21.93
		kućna	20	42.50	100.00	74.50	18.65
17	Socijalna podrška Social support (SS)	bolnička	40	16.67	100.00	79.16	21.93
		kućna	20	33.33	100.00	80.00	19.20
18	Ohrabrenje od osoblja na dijalizi Dialysis staff encouragement (DSE)	bolnička	40	25.00	100.00	83.13	16.88
		kućna	20	0.00	100.00	83.13	26.37
19	Satisfakcija bolesnika Patients satisfaction (PS) **	bolnička	40	20.00	100.00	65.00	20.13
		kućna	20	40.00	100.00	81.00	18.89

* $p < 0.05$ (Mann - Whitney test) statistički značajna razlika u odnosu na bolničku HD ** $p < 0.01$ (Mann - Whitney test) statistički visoko značajna razlika u odnosu na bolničku HD

Grafikon 1. Poređenje srednjih vrednosti skorova SF-36 skala za opštu procenu zdravlja



Grafikon 2. Poređenje srednjih vrednosti skorova skala specifičnih za bubrežne bolesti



Diskusija

Kućna hemodijaliza od svog uvođenja u terapiju terminalne bubrežne insuficijencije pokazala se kao najbolji oblik lečenja koji omogućava bolju rehabilitaciju, preživljavanje i kvalitet života nego drugi vidovi lečenja (14). Pored morbiditeta i mortaliteta kvalitet života bolesnika je važan pokazatelj

uspešnosti njihovog lečenja. U situaciji kada kompletno oslobađanje od znakova i simptoma bolesti nije moguće, a to je karakteristika hroničnih bolesti, postizanje najbolje mogućeg kvaliteta života postaje glavni cilj terapije. Još je Elkinton 1966. godine istakao u svom radu da cilj lekara nije samo da spase život bolesniku već i da ga osposobi za kvalitetan život (15).

Pojam kvaliteta života uveden je u istraživanja u medicini i uslove kliničke prakse tek kada su definisani njegovi aspekti zavisni od zdravlja i osetljivi na promene u zdravlju (Health-related quality of life, HRQL) (16). Zdravljem uslovljeni domeni kvaliteta života uključuju merenje fizičkog funkcionisanja, mentalnog zdravlja i socijalnih odnosa (17). U prvi plan dolazi subjektivni doživljaj bolesnika o sopstvenom zdravlju što je bilo praćeno razvojem metodologije njegovog adekvatnog merenja i uvodjenjem procene kvaliteta života u rutinsku kliničku praksu u centrima za dijalizu (18). Na kvalitet života bolesnika sa TBI utiče sama bolest kao i oblik primenjene terapije. U početku, TBI je praćena simptomima koji utiču na svakodnevni život; zamena bubrežne funkcije hemodijalizom ili peritoneumskom dijalizom delimično koriguje uremiju ali i doprinosi neophodnoj promeni stila života. Danas veliki broj istraživanja u svetu koja ispituju različite oblike tretmana TBI uključuju i periodične procene kvaliteta života kao jednog od osnovnih parametara za procenu ishoda lečenja kao i odabira prave terapije za svakog pojedinog bolesnika. Uključivanje kvaliteta života kao posebnog parametra u praćenju bolesnika je veoma važno, ne zato što je to bazični deo koncepta zdravlja, nego i zato što postoji tesna povezanost između kvaliteta života, morbiditeta i mortaliteta (19, 20, 21, 22, 23)

U ovom radu procenjen je kvalitet života bolesnika lečenih kućnom hemodijalizom i upoređen sa kvalitetom života bolesnika na bolničkoj hemodijalizi. Kao merni instrument korišćen je upitnik KDQOL-SF, specifičan za bubrežne bolesti i lečenje dijalizom. Ovaj upitnik se sastoji iz dva dela: kao opšte jezgro sadrži pitanja iz SF-36 testa svrstanih u 8 skala, kojima je pridodato 11 skala koje čine specifična pitanja vezana za simptome i probleme bolesnika koji se leče dijalizama. Na ovaj način obuhvaćeno je

ispitivanje kvaliteta života u sva tri domena (fizičkom, mentalnom i socijalnom) kao i ispitivanje veoma suptilnih promena važnih za lečenje dijalizama.

U popunjavanju upitnika nije bilo razlike između grupa. Obe grupe su većinom samostalno popunile upitnik ne zahtevajući tuđu pomoć. Analizom postignutih srednjih vrednosti skorova u svih 19 skala zapaža se da je na kućnoj HD najniža vrednost ostvarena u skali percepcije opšteg zdravlja (GHP, 46.25 ± 20.57), dok je najveća vrednost bila u skali seksualne funkcije (SF, 93.38 ± 14.73). Na bolničkoj HD najniža srednja vrednost skora ostvarena je u skali radna sposobnost (WK, 11.25 ± 26.52) a najveća u skali ohrabrenja od osoblja na dijalizi (DSE, 83.12 ± 16.87). Poređenjem obe grupe bolesnika dobijena je značajna razlika u korist kućne HD u većini skala osim u sledeće četiri skale: kognitivna funkcija (CF), kvalitet socijalnih interakcija (QSI), socijalna podrška (SS) i ohrabrenje od osoblja na dijalizi (DSE). U ove četiri skale srednje vrednosti skora su bile relativno visoke (iznad 60.00) što ukazuje na postignut podjednako dobar kvalitet života u ovim domenima u obe grupe bolesnika. Ohrabrenje od osoblja na dijalizi moglo je da se poredi zahvaljujući angažovanosti medicinskog osoblja i na hemodijalizi u kućnim uslovima. Dobijeni rezultati o boljem kvalitetu života bolesnika na kućnoj HD potvrđuju rezultate dosadašnjih studija po kojima je kućna HD oblik lečenja TBI dijalizom koji pruža najbolji kvalitet života, sličan kvalitetu života transplantiranih bolesnika (24,10, 25, 26).

Zaključak

Bolesnici na kućnoj HD imaju statistički značajno bolji kvalitet života od bolesnika na bolničkoj HD iskazano preko skala koje određuju opšte stanje zdravlja i preko specifičnih skala za procenu kvaliteta života bolesnika sa bubrežnim bolestima.

Literatura

1. Delano B. Home hemodialysis offers excellent survival. *Adv Renal Repl Therapy* 1996; 3 (2): 106-11.
2. Curtis FK, Cole JJ, Fellows BJ, et al. Hemodialysis in the home. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1965; 11: 7-10.
3. Blagg C. A brief history of home hemodialysis. *Adv Renal Repl Therapy* 1996; 2 (3): 99-105.
4. Šulović V. Medicina i kvalitet života .Srpska akademija nauka i umetnosti, Međudodeljenski odbor za biologiju humane reprodukcije, Beograd,1997.
5. Sartorius N. Kvaliteta života.U: Interna medicina, Vrhovac B. Ed.10-12. Naprijed, Zagreb,1991.
6. Apolone G, Masconi P. Review of the concept of Quality of Life assessment and discussion of the present trend in clinical research. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 1): 65-69.
7. World Health Organization. The first ten years of the World Health Organization Geneva: World Health Organisation; 1958.
8. Mingardi for the DIAL – QOL Group: From the development to the clinical application of a questionnaire on the quality of life in dialysis. The experience of the Italian Collaborative DIAL-QOL (Dialysis-Quality of life) group. *Nephrol Dial Transplant*, 1998;13 (suppl 1): 70-5.
9. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, et al. A review of health related quality of life

- measures used in end stage renal disease. *Clinical therapeutics*, 1996; 18 (5): 887- 938.
10. Evans RW, Mannien DL, Garrison PD, et al. The quality of life of patients with end- stage renal disease. *N Eng J Med* 1985, 312: 553-9.
 11. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, et al. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL tm) instrument. *Rand. Quality of life research*, 1994; 3: 329-38.
 12. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, et al. Kidney Disease Quality of Life short form (KDQOL-SF tm), version 1.3. A manuel for use and scoring. RAND 1997.
 13. Simić S. Kvalitet života bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega. *Novine u nefrologiji*, 2001; 2: 111-17.
 14. Blagg C, Mailloux L. Introduction: The case for Home Hemodialysis. *Adv Renal Repl Therapy* 1996; 3(2): 96-8.
 15. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64: 711-713.
 16. Sretenović M, Berger d, Maksimović R, i sar. Promene u kvalitetu života bolesnika sa akutnom leukemijom u toku njihovog lečenja. *Psihologija* 1996; 1: 83-98.
 17. Kimmel P. Just whose quality of life is it anyway? Controversies and consistencies in measurements of quality of life. *Kidney Int* 2000; 57 (suppl 74): S-113-S-120.
 18. Meyer K, Espindle D, De Giacomo J, et al. Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(2): 267-79.
 19. Jofre R, Lopez-Gomez J, Valderabano F. Quality of life for patient groups. *Kidney Int* 2000; 57 (suppl 74): S-121-S-130.
 20. De Oreo P. Hemodialysis Patient-Assessed Functional Health Status Predicts Continued Survival, Hospitalization and Dialysis-Attendance Compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2): 204-12.
 21. Merkus M, Jager K, Dekker F, et al. Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 720- 8.
 22. Valdes C, M.G.Mendoza, P.Rebollo et al. Mental health at the third month of haemodialysis as a predictor of short-term survival. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 3223–3230.
 23. K.Johansen, G.Chertow. Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) and Health –Related Quality of Life among Incident ESRD Patients. *J Ren Nutr*. 2007 September; 17(5): 305-313.
 24. Oberley ET, Schatell DR. Home hemodialysis: survival, quality of life, and rehabilitation. *Adv Renal Repl Therapy* 1996; 3 (2): 147-53.
 25. Jofre R, Lopez-Gomez J, Moreno F, et al. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1): 93-100.
 26. Gokal R, Figueras M, Olle A, et al. Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis – a comparative assessment of survival and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 6): 24-30.

Interna klinika, Medicinski fakultet Priština- Kosovska Mitrovica

UČESTALOST I UDRUŽENOST NEFROPATIJE, RETINOPATIJE, POLINEUROPATIJE I PROMENA NA EKG-U KOD OSOBA SA TIPOM 2 DIJABETES MELLITUSA

THE FREQUENCY AND THE ASSOCIATION OF NEPHROPATHY, ETIOPATHY, POLYNEUROPATHY AND CHANGES IN THE ECG IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Pajović Slavica, Stolić Radojica, Novaković Tatjana, Jovanović Aleksandar, Perić Vladan, Čelić Danijela, Lazić Snežana, Marčetić Zoran, Sovtić Saša

Sažetak

Uvod/cilj: Dijabetes mellitus ima sve karakteristike masovne socijalne bolesti i broj obolelih osoba konstantno raste. Po podacima SZO, do sada ima preko 150 miliona obolelih od ove bolesti, a predviđa se da će taj broj do 2030 god. da premaši 300 miliona. Stoga se sa pravom može dijabetes mellitus nazvati i pandemijom 21. veka. S obzirom na visok stepen morbiditeta i mortaliteta koji daje dijabetes mellitus, cilj ovog rada je da ukaže na učestalost i udruženost najčešćih hroničnih komplikacija kod osoba sa tipom 2 dijabetes mellitus-a, ukazujući time na izuzetan značaj i mogućnosti prevencije ovih komplikacija.

Materijal i metode: U radu je obrađeno 60 pacijenata, dijabetičara sa tipom 2 dijabetesa, hospitalizovanih na Internom odeljenju ZC Kosovska Mitrovica u Kosovskoj Mitrovici, tokom dvanaestonedelnog praćenja. Pacijenti su bili grupisani u IV grupe formirane na osnovu vrednosti glikoliziranog hemoglobina A1c(HbA1c):

- prva grupa : ispitanici sa HbA1c < 6% (9 ispitanika - 15%);*
- druga grupa :ispitanici sa 6%<HbA1c<7.5% (21 ispitanika-35%);*
- treća grupa : ispitanici sa 7.5%<HbA1c<9% (15ispitanika-25%);*
- četvrta grupa:ispitanici sa HbA1c>9% (15 ispitanika-25%).*

Rezultati:U odnosu na godine starosti nije nađena statistički značajna razlika u okviru ispitivanih grupa međusobno ($p>0.05$), ali u odnosu na dužinu trajanja bolesti, statistički značajna razlika postojala je između I i IV grupe ($t=2.61$, $p<0.01$), kao i između II i IV grupe ispitanika ($t=2.85$, $p<0.01$).

U IV grupi ispitanika, sve hronične komplikacije bile su zastupljene u visokom procentu : nefropatija - 60%; retinopatija-86,67 %; polineuropatija -93,3 %; promene na EKG-u-93,3%.

Testom Kolmogorova i Smirnova dobijeno je da je nefropatija najčešće bila udružena sa retinopatijom, kao najčešćom hroničnom mikroangiopatskom komplikacijom – 43,3%, a kod svega 1,7% ispitanih nefropatija je bila bez prisutne retinopatije. Pored nefropatije, retinopatija je bila kod 53,3% ispitanika udružena sa makroangiopatskim hroničnim komplikacijama, a samo kod 3,3% ispitanika makroangiopatija je bila bez prisustva mikroangiopatije, odnosno retinopatije, što samo ukazuje da su mehanizmi mikroangiostruktura vulnerabilniji na tlu loše glikoregulacije.

Zaključak:Nefropatija i retinopatija, kao najčešće zastupljene hronične komplikacije dijabetes mellitus-a, ali i polineuropatija kao i angiopatija, izrazito su povezani sa vrednošću HbA1c, pri čemu se koeficijent korelacije rangova R, kretao od 0.27-0.62 ($p<0.001$).

Ključne reči: HbA1c, hronične komplikacije dijabetes mellitus-a tip 2

Abstract

Background/Aim: Diabetes mellitus has all the characteristics of the mass social disease and the number of affected people is constantly growing. According to the WHO, up to now there has been over 150 million people suffering from this disease, and it is anticipated that by 2030, that number will exceed 300 million. Thus, diabetes mellitus may rightfully be called a pandemic disease of the 21st century. Considering the high degree of morbidity and mortality caused by diabetes mellitus, the aim of this study is to point to the frequency and association of the most common chronic complications in patients with type II diabetes mellitus, suggesting the great importance of the possibility of prevention of these complications.

Materials and methods: The paper deals with 60 patients diabetics with type II diabetes, hospitalized in

the hospital in Kosovska Mitrovica during the period of 12 weeks. The examinees were grouped in four groups formed according to the value of glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c):

1st group: examinees with HbA1c < 6%;

2nd group: examinees with 6% <HbA1c<7.5%;

3rd group: examinees with 7.5% <HbA1c<9%;

4th group: examinees with HbA1c > 9%.

Results: In relation to the age, there were no significant differences in the two groups with each other ($p < 0.05$), but in relation to duration of disease, a statistically significant difference existed between 1st group and 4th group ($t=2.61$, $p < 0.01$), and between 2nd and 4th group ($t=2.85$, $p < 0.01$). In the 4th group all complications existed: nephropathy-60%, retinopathy - 96.7%, polineuropathy-93.3%, and angiopathy (changes in ECG)-93.3%.

Test of Kolmogorow and Smirov, was obtained showing that nephropathy has most often been associated with retinopathy, as the most common chronic microangiopathic complications – 43.3%, and only 1.7 % of nephropathy symptoms were not present together with retinopathy. In addition to nephropathy, retinopathy was present in 53.3% of respondents associated with macroangiopathy chronic complications and only 3.3% of macroangiopathy was without the presence of microangiopathy or retinopathy, which only indicates that the mechanisms of microangiopathies are more vulnerable to poor glycemic control soil.

Conclusion: Nephropathy, retinopathy as the most frequent chronic complications of diabetes mellitus, as well as polyneuropathy and angiopathy, particularly associated with the HbA1c value, with the rank correlation coefficient R ranging from 0.27-0.62 ($p < 0,001$).

Key words: Glycolised haemoglobin A1c (HbA1c), chronic complications of type II diabetes mellitus.

Uvod

Diabetes mellitus predstavlja hroničnu progresivnu bolest čija je glavna fenotipska karakteristika hiperglikemija. Ovo oboljenje ima sve karakteristike masovne socijalne bolesti i po podacima SZO, do sada je registrovano više od 150 miliona obolelih, a smatra se da će do 2030 god. broj obolelih da premaši i 300 miliona (1). S obzirom na visok stepen morbiditeta i mortaliteta koje ova bolest sa svojim hroničnim komplikacijama daje, jasno je da prioritet svakako predstavlja pravovremeno dijagnostikovanje ove bolesti, pravilno lečenje i prevencija hroničnih komplikacija (2). Hronične komplikacije (mikroangiopatske i makroangiopatske) mogu se jedino preduprediti postizanjem i održavanjem zadovoljavajuće glikoregulacije tj. postizanjem

prihvatljivog nivoa glikolizirajućeg hemoglobina A1c(HbA1c)(3).

Brojne studije, među kojima prednjači UKPD studija(4), jasno naglašavaju jaku vezu poremećaja glikemije i makroangiopatski i mikroangiopatskih komplikacija kod obolelih od tipa 2 dijabetesa.

Cilj rada

Cilj ove studije je da se utvrdi uzajamna povezanost makroangiopatskih i mikroangiopatskih hroničnih komplikacija kod obolelih od tipa 2 dijabetes mellitusa.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao nerandomizovana kontrolisana dvanaestonedeljna klinička studija na Internom odeljenju Zdravstvenog centra Kosovska Mitrovica u Kosovskoj Mitrovici u periodu mart-maj 2007.godine. U studiji je uključeno 60 ispitanika koji se leče od diabetes mellitusa tip 2, prosečne životne dobi $53,82 \pm 7,85$ god. Bilo je 45% ispitanika ženskog pola (27 ispitanika), i 55% ispitanika muškog pola (33 ispitanika). Svim ispitanicima odrađene su demografske karakteristike, dužina trajanja bolesti kao i indeks telesne mase po poznatoj formuli: količnik telesne težine izražen u kg i kvadrata telesne visine izražene u m². Ispitanici sa nestabilnim (britl) dijabetesom nisu uključeni u studiju. Glikemija je određivana tri puta natašte i post prandijalno, a glikolizirani hemoglobin A1c određivan je na početku i na kraju studije.

Na osnovu vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) izvršena je podela ispitanika na;

I grupu ispitanika čija je vrednost HbA1c < 6%.

II grupu ispitanika gde je $6\% < \text{HbA1c} < 7,5\%$;

III grupu ispitanika gde je $7,5\% < \text{HbA1c} < 9\%$;

IV grupu ispitanika gde je HbA1c > 9%.

Glikemija je određivana kolorimetrijskom metodom a glikolizirani hemoglobin spektrofotometrijskom metodom.

Statistički metod: U obradi rezultata korišćeni su sledeći deskriptivni statistički parametri (srednja vrednost \bar{X} , standardna devijacija SD) i statistički testovi:

-Studentov T-test za male i velike nezavisne uzorke;

- χ^2 test;

-test Kolmogorov i Smirnov;

-test koeficijenta linearne korelacije.

Rezultati

U prvoj grupi koja je imala 9 ispitanika, prosečna starost je iznosila $57,00 \pm 8,11$ godina, a prosečna dužina bolesti u ovoj grupi je bila $4,0 \pm 1,58$ god.

U drugoj grupi sa 21 ispitanikom, prosečna starost je iznosila $55,10 \pm 8,44$ god, sa prosečnom dužinom bolesti $4,71 \pm 2,49$ god.

Treća grupa imala je 15 ispitanika sa prosečnom starošću od $53,87 \pm 7,55$ god. i dužinom bolesti $7,07 \pm 4,37$ god.

Četvrta grupa imala je 15 ispitanika, prosečne životne dobi $53,47 \pm 7,87$ god i dužinom bolesti $8,0 \pm 4,39$ god. Osnovne karakteristike ispitanika su prikazane na tabeli 1.

Vrednosti T-testa srednjih vrednosti HbA1c između ispitivanih grupa, ukazivale su na izuzetnu statističku značajnost $p < 0.001$ -tabela 2.

U prvoj grupi ispitanika svega 1 ispitanik (11.1%) je imao nefropatiju, a 8 ispitanika (89.9%) je bilo bez nefropatije. U drugoj grupi ispitanika taj odnos je bio drugačiji: 52.38% ispitanika (11 ispitanika) je bilo sa nefropatijom, a 47.62% (10 ispitanika) je bilo bez nefropatije. U III i IV grupi ispitanika taj odnos je bio isti: po 60% ispitanika (9 ispitanika) je imalo nefropatiju a 40% (6 ispitanika) je bilo bez prisutne nefropatije-grafikon 1.

χ^2 testom dobijene su signifikantne statističke razlike između I grupe ispitanika sa drugim grupama (II, III, IV)- $p < 0.05$.

U odnosu na retinopatiju, ispitanici su bili sa retinopatijom (proliferativnom i neproliferativnom) i bez prisutne retinopatije. U I grupi ispitanika 4 ispitanika nije imalo retinopatiju (44.44%), a 5 ispitanika (55.56%) je bilo sa retinopatijom, i to 30% je imalo proliferativnu a 70% neproliferativnu retinopatiju. II grupa ispitanika imala je drugačiji odnos: 76.19% ispitanika (16 ispitanika) je imalo retinopatiju i to 55% proliferativnu, a 45% neproliferativnu retinopatiju; 23.81% ispitanika (5 ispitanika) bilo je bez retinopatije. U III grupi ispitanika procentualno je bilo mnogo više ispitanika sa retinopatijom 66.0% (9 ispitanika), a 34% (6 ispitanika) nije imalo retinopatiju. U IV grupi svega 2 ispitanika (13,3%) je bilo bez retinopatije, a 13 ispitanika odnosno 86.7% ispitanika je imalo retinopatiju i to 77% njih je imalo proliferativnu a samo 33% neproliferativnu retinopatiju-grafikon 2.

χ^2 -testom dobijena je statistički značajna razlika raspodele ispitanika prema retinopatiji i to između I grupe sa ostalim grupama ispitanika II-om ($\chi^2 = 2.19, p < 0.05$) III-om grupom ($\chi^2 = 2.09, p < 0.05$) i IV-om grupom ($\chi^2 = 3.05, p < 0.001$).

Normalan EKG nalaz u I grupi ispitanika imalo je 5 osoba (55.56%), a 4 ispitanika (44.44%) imalo je neku promenu u PQRST-u. U II ispitivanoj grupi, 71.43% ispitanika imalo je promene na EKG-u (15 ispitanika), a 28.57% (6 ispitanika) imalo je normalan EKG nalaz. U III grupi 80% (12 osoba) ispitanika imalo je patološki EKG, a 20% (3 osobe) nije imalo promene na EKG nalazu. U IV grupi samo 1 ispitanik (6.67%) nije imao pozitivan EKG nalaz, a preostalih 14 ispitanika (93.3%) bilo je sa patološkim EKG nalazom-grafikon 3.

χ^2 -testom dobijena je značajna statistička značajnost jedino između I i IV ispitivane grupe, $p < 0.05$.

Testom Kolmogorova i Smirnova dobijeno je da je retinopatija kod naših ispitanika kod 65% bila udružena sa promenama na EKG-u, a samo kod 6.7% ispitanika retinopatija je bila zastupljena bez prisustva promena na EKG-u; kod 43.3% ispitanika retinopatija je bila udržena sa nefropatijom, a samo kod 1.7% nefropatija je bila zastupljena bez retinopatije. Nefropatija je u okviru svih ispitanika samo kod 5% ispitanika bila prisutna bez udruženih promena na EKG-u, tabela 3.

Diskusija

Celokupni sadašnji morbiditet od diabetes mellitus-a je posledica hroničnih vaskularnih komplikacija, pa se ulaže veliki napor da se što bolje sagledaju faktori koji utiču na njihov nastanak i razvoj. Dosadašnja saznanja o etiologiji dijabetesne mikroangiopatije i makroangiopatije ukazale su na sadejstvo tri osnovna faktora za njeno nastajanje: genetska predispozicija, imunološki i metabolički poremećaji (5).

U početnom periodu otkrićem glikoliziranog hemoglobina i njegovim porastom u diabetes mellitus-u, postojala je nada da ovaj molekul može da posluži kao genetički marker za dijabetes (6). Gabby i saradnici podržavaju stav da HbA1c nivoi mogu bolje da pokažu poremećaj ugljenih hidrata, nego samo određivanje glikemije naštinu i da su bolji indeks kontrole za dijabetičare (7). I u prvim kliničkim studijama (8), nije postojala povezanost između koncentracije HbA1c sa dužinom trajanja diabetesa, ali je postojala povezanost koncentracije HbA1c sa bubrežnom očno, perifernom vaskularnom i kardiovaskularnom bolešću. U našoj studiji se to potvrdilo, naime, grupa ispitanika sa nivoom glikoliziranog hemoglobina većim od 9%, imala je najveću učestalost svih komplikacija kao i njihovu međusobnu udruženost.

Diabetes mellitus je glavni uzrok terminalne bubrežne insuficijencije u SAD-u i upoređujući ljude bez dijabetesa, osobe sa dijabetesom čak 20 puta više oboljevaju od terminalne bubrežne insuficijencije (9). Dobra metabolička kontrola glikemije vrlo je bitna za dalje napredovanje nefropatije (10), te je i postizanje optimalnih vrednosti glikemija kao i HbA1c težnja i u lečenju i u prevenciji ove komplikacije. Kod naših ispitanika u III i IV grupi, u grupama sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom, nefropatija je bila zastupljena u visokom procentu - 60%.

Jaka povezanost postoji i između hiperglikemije i retinopatije (11). Slepilo je za 25% češće kod dijabetičara nego kod opšte populacije. Osim loše glikemičke kontrole za retinopatiju su rizični i sledeći faktori: pol, trudnoća, krvni pritisak, udruženost sa

drugim komplikacijama u prvom redu sa nefropatijom.(12).I u našoj studiji retinopatija je bila najzastupljenija u IV grupi ispitanika gde su samo 13.3% ispitanika(2 ispitanika) bila bez retinopatije,a u okviru svih grupa samo kod 1.3% ispitanika retinopatija nije bila udružena sa nefropatijom.

Brojne studije , među kojima prednjači UKPDS(13),ističu neraskidivu vezu između hiperglikemije i KVB. Heller i sard. u svojoj studiji veliki akcenat stavljaju na dijabetične bolesnike sa suspektnom koronarnom bolešću kao izuzetno rizičnom grupom za naprasnu smrt(14).Stoga i Američka kardiološka asocijacija(AHA) u saradnji sa Američkom asocijacijom za dijabetes (ADA) apeluje na postizanje i održavanje zadovoljavajuće glikoregulacije radi primarne prevencije KVB kod osoba sa diabetes mellitusom(15).I zaista kod naših ispitanika, u IV grupi sa HbA1c preko 9%(jako loša

glikoregulacija), 93.3% ispitanika je imalo promene u EKG-u.

S obzirom na veliku učestalost i udruženost komplikacija dijabetesa, mikroangiopatskih i makroangiopatskih,kao primat u prevenciji i lečenju istih, svakako je postizanje i održavanje zadovoljavajuće glikoregulacije i poželjnih vrednosti glikoliziranog hemoglobina A1c. Sve ovo bilo bi u cilju smanjenja mortaliteta koji ova bolest nosi sa sobom, jer prema podacima SZO, 1 od 20 smrtnih ishoda vezana je za dijabetes mellitus(16).

Zaključak

Smanjenjem glikozilovanog hemoglobina za samo 1%, smanjuju se mikrovaskularne dijabetične komplikacije za 37%.

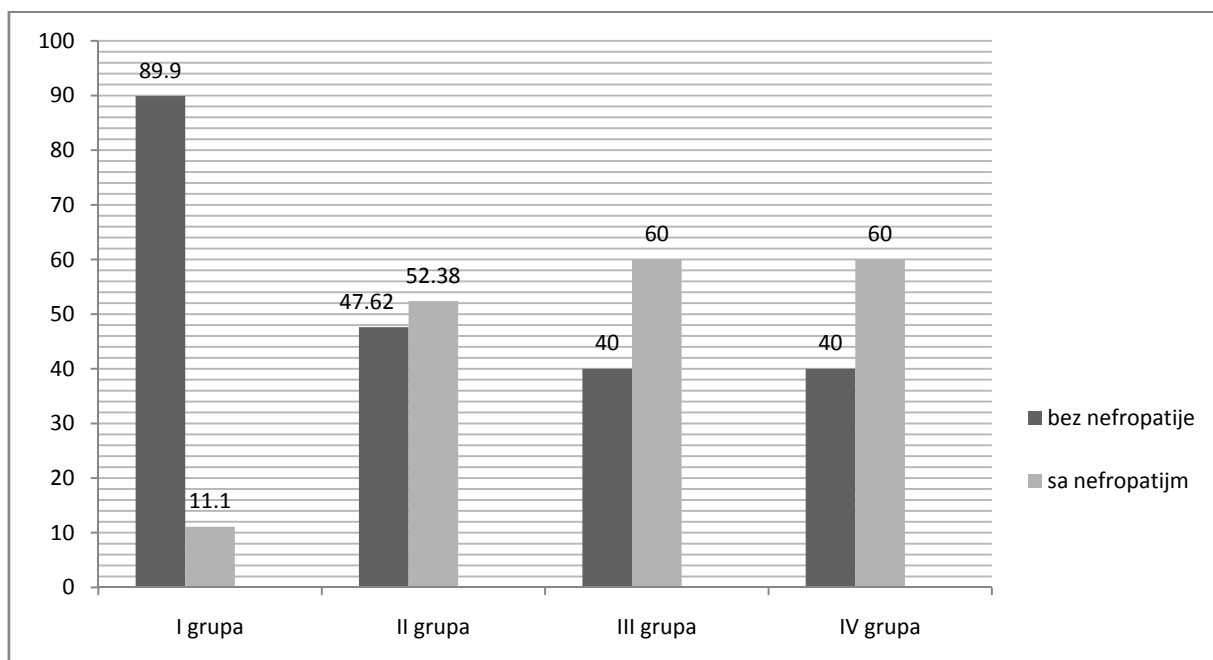
Tabela 1: Osnovne karakteristike ispitanika

Grupe ispitanika	Muškarci	Žene	Starost	Dužina bolesti
I grupa	5	4	57,00±8,11	4,0±1,58
II grupa	12	9	55,10±8,44	4,71±2,49
III grupa	8	7	53,87±7,55	7,07±4,37
IV grupa	8	7	53,47±7,87	8,00±4,39

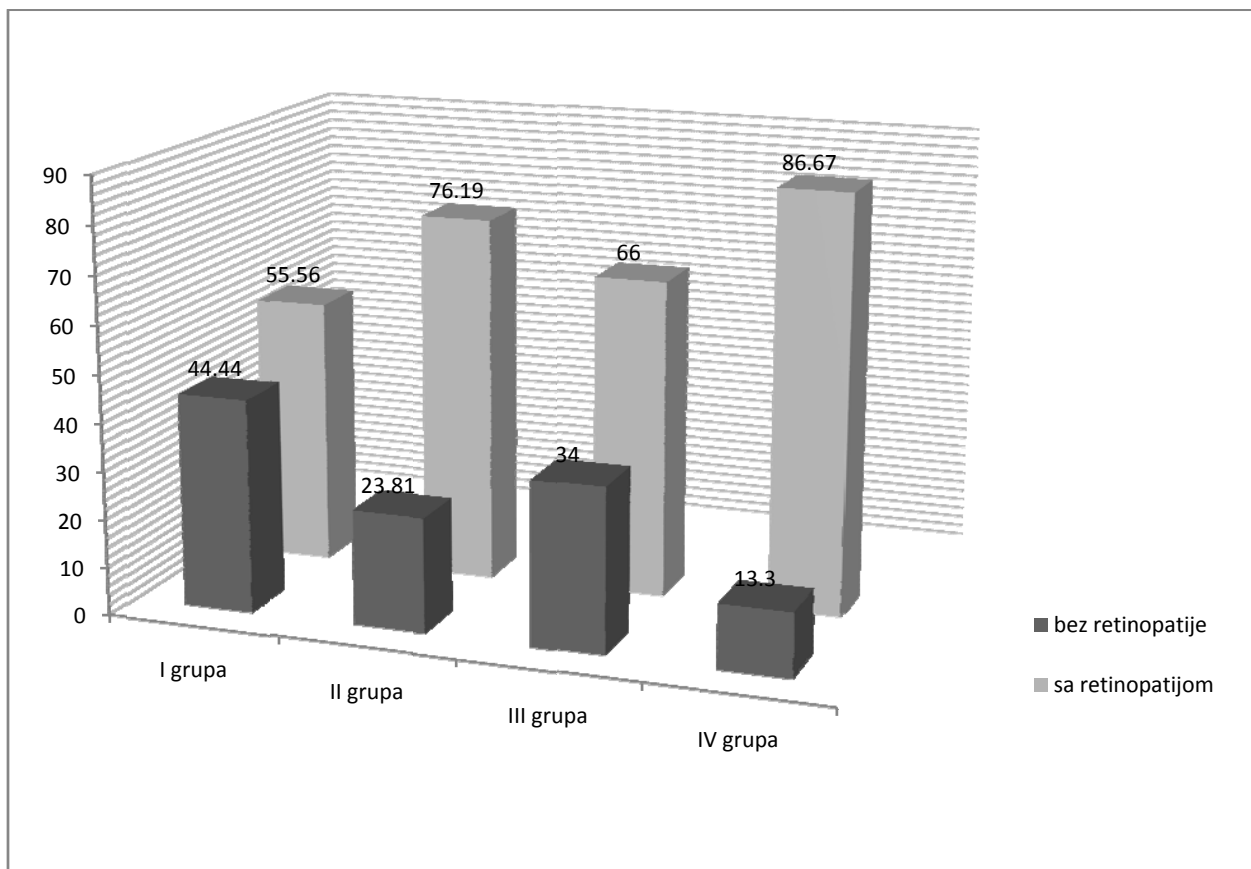
Tabela 2: T-test aritmetičkih sredina vrednosti HbA1c između ispitivanih grupa

Ispitivane grupe	HbA1c		
	X bar	SD	Statistička značajnost
I grupa	5.86	0.53	Igr:IIgr t=7.29 p<0.001 IIgr:IVgr t=12.53 p<0.001
II grupa	7.01	0.41	Igr:IIIgr t=15.87 p<0.001 IIIgr:IVgr t=6.86 p<0.001
III grupa	8.35	0.40	Igr:IVgr t=11.79 p<0.001
IV grupa	10.63	1.19	IIgr:IIIgr t=8.25 p<0.001

Grafikon 1: Zastupljenost (%) nefropatije u ispitivanim grupama



Grafikon 2: Zastupljenost (%) retinopatije u ispitivanim grupama



Grafikon 3: Zastupljenost (%) promena na EKG-u u ispitivanim grupama

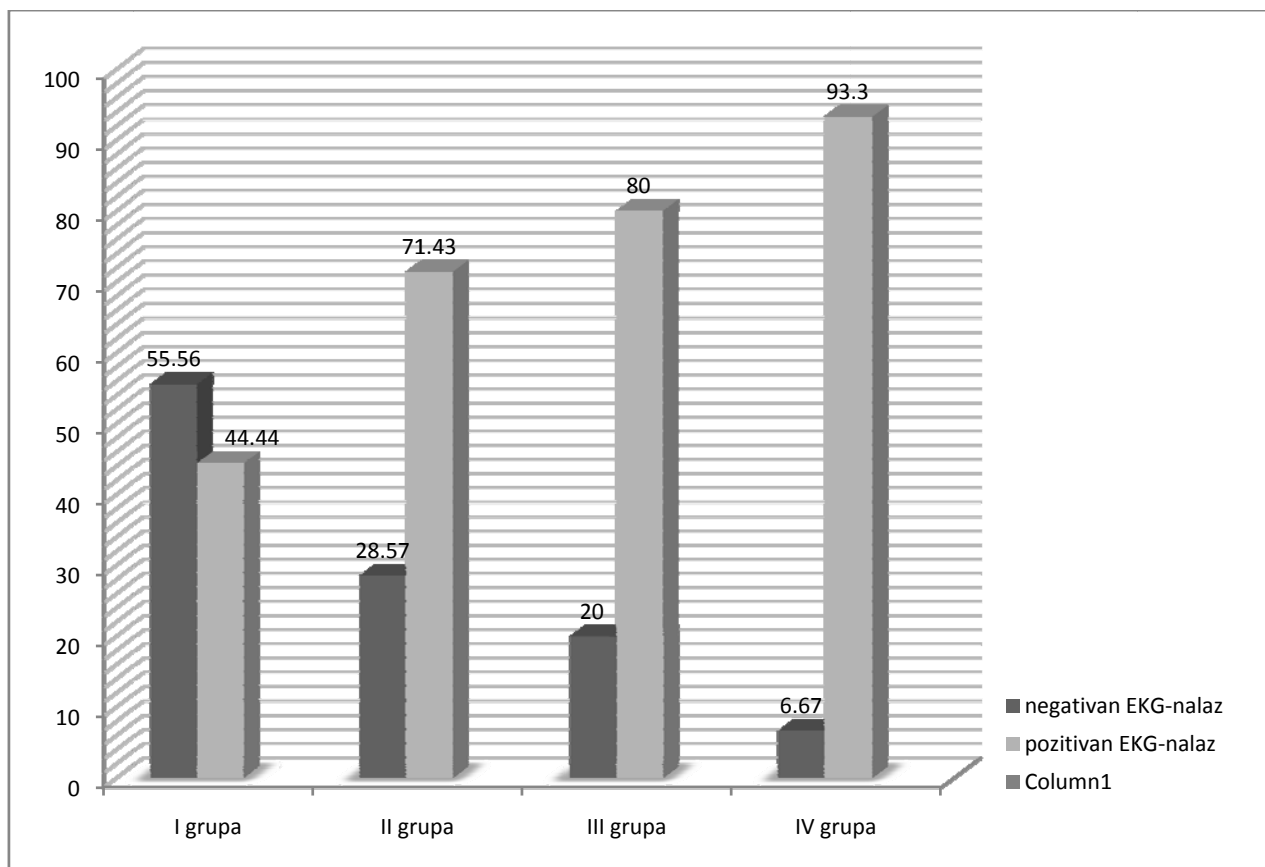


Tabela 3:Relativna učestalost i udruženost (%) hroničnih komplikacija dijabetesa tip 2

		Retinopatija (%)											
		+	-	+	-								
		+	+	-	-								
Nefropatija	I gr.	11.1	00.0	44.4	44.4								
	II gr.	52.4	00.0	23.8	23.8								
	III gr.	53.3	06.7	06.7	33.3								
	IV gr.	40.0	00.0	46.7	13.3								
	Sve gr.	43.3	01.7	28.3	26.7								
						Nefropatija (%)							
						+	-	+	-				
Polineuropat.	I gr.	33.3	11.1	22.2	33.3	11.1	33.3	00.0	55.5				
	II gr.	42.8	04.7	33.3	19.0	33.3	14.3	19.0	33.3				
	III gr.	33.3	33.3	26.7	06.7	40.0	26.7	20.0	13.3				
	IV gr.	80.0	13.3	06.7	00.0	40.0	53.3	00.0	06.7				
	Sve gr.	48.3	15.0	23.3	13.3	33.3	30.0	11.7	25.0				
						Polineuropatija (%)							
						+	-	+	-				
Patol. EKG	I gr.	33.3	11.1	22.2	33.3	00.0	44.4	11.1	44.4	33.3	11.1	11.1	44.4
	II gr.	66.6	04.7	09.5	19.0	42.8	28.6	09.5	19.0	38.1	33.3	09.5	19.0
	III gr.	60.0	20.0	00.0	20.0	60.0	20.0	00.0	20.0	46.7	33.3	20.0	00.0
	IV gr.	86.7	06.7	00.0	06.7	40.0	53.3	00.0	06.7	86.7	06.7	06.7	00.0
	Sve gr.	65.0	10.0	06.7	18.3	40.0	35.0	05.0	20.0	51.7	23.3	11.7	13.3
						Patol. EKG (%)							
						+	-	+	-				
Angiopatija	I gr.	33.3	00.0	22.2	44.4	00.0	33.3	11.1	55.5	22.2	11.1	22.2	44.4
	II gr.	61.9	04.7	14.3	19.0	47.6	19.0	04.7	28.6	42.8	23.8	04.8	28.6
	III gr.	33.3	06.7	26.7	33.3	33.3	06.7	26.7	33.3	40.0	00.0	26.7	33.3
	IV gr.	73.3	00.0	13.3	13.3	33.3	40.0	06.7	20.0	66.7	06.7	26.7	00.0
	Sve gr.	53.3	03.3	18.3	25.0	33.3	23.3	11.7	31.7	45.0	11.7	18.3	25.0
										51.7 05.0 23.3 20.0			

Literatura

- World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organisation, 2006.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care; 2011; 34: (Suppl1):S11-S61.
- Stratton IM, Adler AL, et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-412.
- Pudar-Branković G.: u Dijabetesna mikroangiopatija, Savremena administracija, Beograd, 1995, str.46.
- Tattersall R.B., Pyke D.A., Ranney H.M.: Hemoglobin components in diabetes mellitus: studies in identical twins. N. Engl. J. Med. 1985;293:1171-1173.
- Gabby K.H., Hastay K., Breslow J.T., Elison R.C.: Glucosylated haemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. J. Clin. Endocrin. Metabolism. 1987;44:859.
- Trivelli L.A., Ranney H.M., Lai A.T.: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1981;284:35-357.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 2007; 30: (Suppl1):S4-S41.
- Calcutt NA, Cooper ME, Kern TS, Schmidt AM. Therapies for hyperglycemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. Nat. Rev Drug Discov. 2009; 8:417-429.
- Rodriguez-Fental M., Kerrison JB, Alfaro DV, Jablon EP. Metabolic control and diabetic retinopathy. Curr diabetes Rev. Feb 2009;5(1):3-7.
- Diabetes com.: Avoiding complications: Eye diseases, 2000 Planet Rx.com (Medline).
- Adler AL, Stratton IM, Neil HA et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. BMJ. 2000; 321:412-419.
- Heller GV. Evaluation of patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. Am. J. Med. 2005; 118: (Suppl 2):S9-S14.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007;30:162-172.
- The prevention of diabetes and its complications. Announcement of new WHO technical report on the prevention of diabetes and its complications, WHO 2006.

Odeljenje nefrologije i hemodijalize, ZC Zaječar¹
Kliničko odeljenje za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje sa dijalizom
"dr Vasilije Jovanović", KBC Zvezdara, Beograd²
Privatna internistička ordinacija "dr Bastać", Zaječar³
Služba za laboratorijsku dijagnostiku, ZC Zaječar⁴

ULOGA NATRIURETSKIH PEPTIDA U PROCENI RANIH KARDIOVASKULARNIH ABNORMALNOSTI KOD ASIMPTOMATSKIH PREDIJALIZNIH BOLESNIKA SA IV I V STADIJUMOM HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN THE EVALUATION OF EARLY CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES IN ASYMPTOMATIC PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, STAGE IV AND V

Biserka Tirmenštajn Janković¹, Nada Dimković², Dušan Bastać³, Sanja Milošević⁴, Svetlana Žikić¹, Milenko Živanović¹

Sažetak

Cilj ove studije bio je ispitivanje povezanosti kardijalnih biomarkera [B tipa natriuretskog peptida (BNP-a) i neaktivnog aminoterminalnog fragmenta proBNP-a (NT-proBNP-a)] i ehokardiografskih parametara leve komore (LK) u grupi asimptomatskih predijaliznih bolesnika sa IV i V fazom hronične bubrežne bolesti (HBB). U grupi bolesnika (N=41, 23 M, prosečne starosti 63.2±13,1 god, CCr 19 ±7.9 ml/min) i kontrolnoj grupi zdravih osoba srodnih po starosti i polu (N=21) izvršeni su klinički, laboratorijski i ehokardiografski pregledi, uz merenje vrednosti natriuretskih peptida. Dijastolna funkcija LK definisana je maksimalnom brzinom rane (E) i kasne faze komorskog punjenja (A), kao i odnosom E/A. Za procenu funkcije LK tehnikom tkivnog Doppler-a, određivali smo brzine septalnog mitralnog anulusa: ranu dijastolnu (E'), kasnu dijastolnu (A'), maksimalnu sistolnu (V'), kao i odnos E'/A'. Kao indeks pritiska punjenja LK, izračunat je odnos E/E'. Utvrđeno je da su koncentracije natriuretskih peptida bile značajno povišene u grupi asimptomatskih bolesnika sa HBB u odnosu na kontrolnu grupu: BNP ($p<0.01$) i NT-proBNP ($p<0.001$). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su od svih ehokardiografskih parametara indeks mase LK (LVMI) i E' jedini nezavisni faktori rizika za nivo BNP-a (model $R^2=0.504$), dok su se za NT-proBNP, kao nezavisni faktori rizika, izdvojili odnos E/E', LVMI, ali i CCr (model $R^2=0.515$). Zaključeno je da su povećane vrednosti oba natriuretska peptida u grupi bubrežnih bolesnika bile nezavisno povezane sa HLK, pri čemu je porast BNP-a ukazivao na ranu dijastolnu disfunkciju,

a NT-proBNP-a na povećano opterećenje LK volumenom. Za razliku od BNP-a, nivo NT-proBNP-a bio je značajno uplivan i nivoom bubrežne funkcije.

Cljučne reči: hronična bubrežna bolest, natriuretski peptidi, ehokardiografija, hipertrofija leve komore, dijastolna disfunkcija

Summary

The aim of this study was to investigate the relationship between natriuretic peptides [B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)] and echocardiographic parameters of left ventricle (LV) in asymptomatic group of predialysis patients with stage IV and V of chronic kidney disease (CKD). Group of 41 patients (26 males, mean age 63.2±13.1 years, CrCl 19±7.9) and 21 healthy age- and sex-matched controls underwent clinical, biochemical and echocardiographic examinations and simultaneous measurements of circulating natriuretic peptides. LV diastolic function was defined by early (E) and late peak of flow (A) across the mitral valve during diastole and its ratio E/A. To evaluate LV function by tissue Doppler imaging (TDI), we determined myocardial tissue velocities at the septal corner of the mitral annulus: early diastolic (E'), late diastolic (A'), peak systolic (V') and ratio E'/A'. As an index of LV filling pressure, E/E' was calculated. Serum levels of natriuretic peptides significantly differed between the two groups: BNP ($p<0.01$) and NT-proBNP ($p<0.001$). Multivariate regression analysis showed that LV mass index (LVMI) and E' were the only independent risk

factors for BNP (model $R^2=0.504$). Also in the multivariate regression model, ratio E/E', LVMI and creatinine clearance (CrCl) were found to be independently associated with NT-proBNP (model $R^2=0.515$). It was concluded that higher levels of both natriuretic peptides in the group of CKD patients were independently associated with LVH, although the increase in BNP was associated with early diastolic dysfunction and increased NT-proBNP with the LV volume overload. Unlike the BNP, NT-proBNP level was considerably influenced by the level of kidney function.

Key words: chronic kidney disease, natriuretic peptides, echocardiography, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction

Uvod

B-tip natriuretskog peptida ili *brain natriuretic peptide* (BNP) je neurohormon koji se prevashodno sintetizira u srčanim komorama, kao odgovor na komorsku dilataciju i opterećenje pritiskom. Sa atrijalnim natriuretskim peptidom (ANP) deli zajedničku prstenastu strukturu od 17 AK i niz bioloških efekata koji uključuju diurezu, natriurezu, vazodilataciju, inhibiciju osovine renin-angiotenzin-aldosteron i inhibiciju simpatičke nervne aktivnosti (1). BNP se razlikuje od ANP-a po tome što nije deponovan u sekretornim granulama miokarda, te njegovo oslobađanje isključivo zavisi od kontinuirane transkripcije i translacije njegovih gena. Ekspresija gena za BNP vrlo brzo se povećava u odgovoru na prikladni stimulus (2) i BNP se sintetizira u obliku aminokiselinskog prekursora proteina koji sadrži 134 AK (preproBNP). Posle otcepljenja signalnog peptida, ostaje prohormon (proBNP) koji sadrži 108 aminokiselina. Prilikom oslobađanja u cirkulaciju, on se cepa u ekvimolarnim količinama na biološki aktivan BNP koji sadrži 32 aminokiseline (C-terminalni fragment) i biološki inaktivan N-terminalni fragment (NT-proBNP) koji sadrži 76 aminokiselina, a oba peptida se mogu meriti u plazmi ili serumu (3,4). U poredjenju sa BNP-om, NT-proBNP ima duži poluzivot u plazmi i manje bioloških varijacija (5).

Brojne studije pokazale su potencijalnu vrednost merenja BNP-a u predviđanju abnormalne ventrikularne funkcije u opštoj populaciji (6). Iako povećane koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a mogu biti posledica ishemije miokarda (7), ovi peptidi pre svega služe kao važno dijagnostičko i prognostičko sredstvo u otkrivanju i lečenju srčane insuficijencije (8). U slučajevima akutne srčane dekompenzacije, koncentracije BNP-a smanjuju se paralelno sa opadanjem plućnog kapilarnog pritiska tokom perioda od 24 časa (9), što ukazuje da BNP može odražavati promene u statusu tečnosti i terapijskom odgovoru kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Ovi nalazi su

od posebnog značaja za bolesnike sa terminalnim stadijumom hronične bubrežne bolesti (HBB), zbog hipervolemije i hipertenzije koje doprinose visokoj incidenciji hipertrofije i disfunkcije leve komore (LK), srčane insuficijencije i kardiovaskularnog mortaliteta (10). Do sada se pokazalo da su natriuretski peptidi povišeni skoro univerzalno kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB zbog visoke prevalencije hipertrofije LK (HLK), ventrikularne disfunkcije i značajno smanjenog renalnog klirensa (11). Kardijalni natriuretski peptidi, a posebno BNP, korisni su u identifikovanju dijaliznih bolesnika sa HLK i isključivanju sistolne disfunkcije (12), kao i u predviđanju mortaliteta nezavisno od mase LK i ejske frakcije LK (EFLK) (13).

Ova studija dizajnirana je sa ciljem da potvrdi i proširi prethodna istraživanja merenjem vrednosti natriuretskih peptida u cirkulaciji asimptomatskih bolesnika sa IV i V fazom HBB koji još nisu započeli lečenje dijalizama i ispitivanjem njihove povezanosti sa HLK, sistolnom i dijastolnom disfunkcijom. Mi smo, takodje, pokušali da definišemo ulogu renalne disfunkcije u povećanju koncentracija natriuretskih peptida, nezavisno od HLK ili srčane insuficijencije. Stoga smo određivali plazmatske koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a kod predijaliznih bolesnika i ispitivali povezanost pojedinih biomarkera sa kliničkim podacima, biohemijskim nalazima i parametrima strukture i funkcije LK, verifikovanim konvencionalnom ehokardiografijom i tehnikom tkivnog Doppler-a (TDI - tissue Doppler imaging).

Materijal i metode

U studiji su učestvovali asimptomatski bolesnici sa četvrtom i petom fazom HBB u predijaliznom periodu [jačina glomerularne filtracije (JGF) manja od 30 ml/min], koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti Zdravstvenog centra «Zaječar» u Zaječaru. Ispitivana grupa obuhvatala je 41-og bolesnika [23 muškaraca, prosečne starosti 63.2 ± 13.1 godina, klirensa endogenog kreatinina (CCr) 19 ± 7.9 ml/min], koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i /ili koronarne bolesti. Kontrolna grupa obuhvatala je 21-u zdravu osobu i bila je srodna po godinama starosti i po polu sa ispitivanom grupom. Osim ehokardiografskog pregleda, kontrolnoj grupi su uradjene i osnovne "skrining" analize radi isključivanja pre svega bubrežnih, ali i drugih oboljenja koja bi mogla uticati na rezultate istraživanja.

Inicijalna klinička procena svakog ispitanika prilikom prve posete obuhvatila je pregled prethodne medicinske dokumentacije, fizikalni pregled i popunjavanje upitnika o demografskim podacima, istoriji bolesti i korišćenim lekovima. Merenje krvnog pritiska izvršeno je posle deset minuta odmora u sedećem položaju prema smernicama Britanskog udruženja za hipertenziju (*British Hypertension*

Society), potom je urađjen EKG. Uzorci krvi za rutinske hematološke i biokemijske analize uzeti su posle 12-časovnog noćnog gladovanja. Ehokardiografski pregledi izvršeni su u privatnoj kardiološkoj ordinaciji „Dr Bastać“ tokom narednih nedelju dana, a prethodilo im je merenje telesne težine, telesne visine i izračunavanje *body-mass index*-a (BMI). CCr je izračunat po Cockcroft-Gault-ovoj formuli.

Ehokardiografski pregledi obavljani su pomoću aparata marke "Toshiba 270 SSA", sektorskom sondom od 3.75 MHz. Svi ispitanici podvrgnuti su pregledu metodom konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne ehokardiografije, a, takodje, izvršena je i Doppler analiza transmitalnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom tkivnog Dopplera. Ispitanike je pregledao isti ehosonografista koji prethodno nije bio upoznat sa njihovim identitetom ili kliničkim statusom, po preporukama koje je dalo Američko društvo za ehokardiografiju (*American Society of Echocardiography*). Od strukturnih ehokardiografskih parametara, izmereni su: dijametar leve pretkomore (LP), enddijastolni dijametar leve komore (EDDLK), endsistolni dijametar leve komore (ESDLK), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (ZZLKd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd) (14). Masa leve komore (LVM) izračunata je po metodi Devereux-a i Reichek-a (15):

$$LVM = 1,04 \times [(IVSd + ZZLKd + EDDLK)^3 - EDDLK^3] - 13,6g$$

HLK je definisana kao indeks mase LK (LVMI) veći od 131 g/m² za muškarce i 100 g/m² za žene. Diferenciranje HLK u koncentričnu i ekscentričnu hipertrofiju izvršeno je na osnovu relativne debljine zida (RWT) koja je izračunata kao odnos dvostruke debljine zadnjeg zida sa enddijastolnom dimenzijom leve komore:

$$RWT = (2 \times ZZLKd)/EDDLK$$

Koncentrična hipertrofija je definisana kao RWT veća od 0,45 u prisustvu HLK, a ekscentrična kao RWT manja od 0,45 u prisustvu HLK (16).

Sistolna funkcija procenjena je merenjem EFLK i izračunavanjem frakcionog skraćenja (FSLK) iz redukcije unutrašnjeg dijametara leve komore tokom srčanog ciklusa. Dijastolna funkcija procenjena je određivanjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze komorskog punjenja, kao i izračunavanjem odnosa E/A. Takodje, mereno je izovolometrijsko vreme relaksacije (IVRT), vreme deceleracije talasa E (DT) i brzina propagacije mitralnog protoka (Vp). Dijastolna disfunkcija definisana je redukcijom Vp ispod 45 cm/s. Globalna funkcija LK procenjena je pomoću indeksa miokardnog učinka (MPI – *myocardial performance index*), koji se izračunava kao količnik zbira izovolometrijskog vremena relaksacije i izovolometrijskog vremena kontrakcije (IVCT) i vremena ejskcije leve komore (LVET).

Za procenu funkcije leve komore tehnikom tkivnog Doppler-a, izvršena su merenja tkivnih brzina miokarda na septalnoj strani mitralnog anulusa. TDI parametri mereni su u sistoli, kao i ranoj i kasnoj dijastoli. Systolna funkcija miokarda procenjena je merenjem maksimalne brzine septalnog dela mitralnog anulusa u sistoli (V'), dok je dijastolna funkcija procenjena merenjem maksimalne brzine septalnog mitralnog anulusa u ranoj (E') i kasnoj (A') fazi dijastole. Za procenu pritiska punjenja leve komore, izračunat je odnos E/E'. Pritisak punjenja leve komore smatra se normalnim kada je E/E' <8, a povećanim kada je E/E' >15. Dijastolna disfunkcija je definisana kao E' <8 cm/s (17).

Koncentracije BNP-a u plazmi određene su enzimskim imunoesejom (MEIA – microparticle enzyme immunoassay) na aparatu AxSYM (Abbott Laboratories). Merenje NT proBNP-a izvršeno je elektrohemioluminiscentnim imunoesejom na aparatu Cardiac Reader (Roche Diagnostics). Za određivanje visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a) korišćena je imunonefelometrijska metoda (aparatus AU2700, Olympus).

Prikupljeni podaci prvo su obradjeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Testiranje statističke značajnosti razlike izvršeno je Studentovim t-testom i Mann Whitney-vim testom za numerička obeležja, a Hi kvadrat testom i Fisher-ovim testom za atributivna obeležja. Povezanost pojedinih faktora rizika sa ehokardiografskim markerima poremećene funkcije leve komore istražena je putem multivarijantne linearne regresione analize. Vrednost verovatnoće p < 0.05 prihvaćena je kao statistički značajna.

Rezultati

Strukturni parametri ehokardiografskog nalaza, kao i parametri sistolne funkcije, izmereni u bolesničkoj i kontrolnoj grupi prikazani su u tabeli 1. Testiranjem statističke značajnosti razlike između 2 grupe, utvrđeno je da su prosečne vrednosti LP statistički značajno veće u bolesničkoj nego u kontrolnoj grupi (p<0.01), što se odnosi i na prosečne vrednosti ZZLKd (p<0.001), IVSd (p<0.001) i RWT (p<0.001). Visoka statistička značajnost razlike dobijena je i za vrednosti LVM (t = 3.327; p<0.001) i LVMI (t = 3.904; p<0.001) u bolesničkoj i kontrolnoj grupi. Na osnovu prihvaćenih kriterijuma, hipertrofiju leve komore registrovali smo kod 38 bolesnika i 14 zdravih osoba (92.7% vs 66.7%; p<0.01). Ekscentrična hipertrofija bila je prisutna kod 24 (63.4%), a koncentrična kod 14 (36.6%) bolesnika. Systolna funkcija LK, kako procenjena konvencionalnim ehokardiografskim parametrima (EFLK, FSLK), tako i TDI parametrima (V'), nije se značajno razlikovala između bolesničke i kontrolne grupe.

Tabela 1. Razlika u strukturnim parametrima i parametrima sistolne funkcije ehokardiografskog nalaza izmedju bolesničke i kontrolne grupe

Varijable	Grupa bolesnika Mean±SD	Kontrolna grupa Mean±SD	p
<i>Strukturni parametri</i>			
LP (mm)	44.0 ± 5.3	40.0 ± 4.4	0.006
IVSd (mm)	12.0 ± 1.3	10.0 ± 0.7	0.000
ZZLKd (mm)	11.1 ± 1.3	9.4 ± 1.2	0.000
EDDLK (mm)	51.6 ± 5.5	51.0 ± 5.0	0.685
ESDLK (mm)	34.0 ± 5.2	33.6 ± 5.0	0.779
RWT	0.43 ± 0.07	0.36 ± 0.04	0.000
LVM (g)	296.6 ± 71.8	236.6 ± 57.0	0.000
LVMi (g/m ²)	167.9 ± 41.3	129.5 ± 24.6	0.000
Zastupljenost HLK %	92.7	66.7	0.008
<i>Parametri sistolne funkcije LK</i>			
EFLK (%)	61.6 ± 8.2	61.7 ± 7.0	0.917
FSLK (%)	34.2 ± 5.6	34.1 ± 5.78	0.935
IVCT (ms)	76.3 ± 20.1	76.6 ± 19.7	0.952
LVET (ms)	311.3 ± 49.6	325.7 ± 30.8	0.228
V' (cm/s)	8.7 ± 2.1	9.4 ± 1.4	0.171

Legenda: LP – dimenzije leve pretkomore; IVSd – debljina interventrikularnog septuma u dijastoli; ZZLKd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; EDDLK - end-dijastolni dijametar leve komore; ESDLK – end-sistolni dijametar leve komore; RWT – relativna debljina zida; LVM – masa leve komore; LVMi – indeks mase leve komore; HLK – hipertrofija leve komore; EFLK – ejekciona frakcija leve komore; FSLK – frakcija skraćenja leve komore; IVCT – izovolumetrijsko vreme kontrakcije; LVET - vreme ejekcije leve komore; V' – maksimalna brzina septalnog mitralnog anulusa u sistoli;

Ehokardiografski parametri dijastolne funkcije leve komore prikazani su u tabeli 2. Može se videti da razlika u prosečnim vrednostima konvencionalnih parametara dijastolne funkcije izmedju dve grupe nije bila statistički značajna (IVRT, DT, odnos E/A). Medjutim, brzina propagacije transmitralnog protoka dobijena pomoću kolor M mod Doppler tehnike bila je značajno niža u grupi bolesnika nego u kontrolnoj grupi

($p < 0.001$). Parametri dobijeni tehnikom tkivnog Doppler-a, takodje, bili su značajno niži u bolesničkoj nego u kontrolnoj grupi: za E' razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$), za A' razlika je još uvek značajna ($p < 0.05$). U bolesničkoj grupi, odnos E/E' je bio značajno povećan ($p < 0.01$) u odnosu na kontrolnu grupu. Globalna funkcija LK nije se statistički značajno razlikovala izmedju dve grupe

Tabela 2. Razlika u ehokardiografskim parametrima dijastolne funkcije LK izmedju bolesničke i kontrolne grupe

Varijable	Grupa bolesnika Mean ± SD	Kontrolna grupa Mean ± SD	p
<i>Parametri dijastolne funkcije LK</i>			
IVRT (ms)	91.8 ± 24.7	88.2 ± 18.7	0.560
DT (ms)	246.7 ± 68.3	257.6 ± 69.3	0.537
E/A	0.87 ± 0.3	0.92 ± 0.3	0.477
Vp (cm/s)	38.6 ± 10.2	46.7 ± 9.9	0.004
E' (cm/s)	7.4 ± 2.0	9.6 ± 2.0	0.000
A' (cm/s)	12.1 ± 2.9	13.8 ± 2.5	0.027
E/E'	8.6 ± 4.0	5.7 ± 1.4	0.002
<i>Parametri ukupne funkcije LK</i>			
MPI	0.55 ± 0.15	0.51 ± 0.1	0.220

Legenda: IVRT – izovolumetrijsko vreme relaksacije; DT – vreme deceleracije talasa E; E/A – odnos maksimalnih brzina rane i kasne faze komorskog punjenja; Vp - brzina propagacije mitralnog protoka E' - maksimalna brzina septalnog mitralnog anulusa u ranoj dijastoli; A' - maksimalna brzina septalnog mitralnog anulusa u kasnoj dijastoli; E/E' - odnos parametara transmitralnog i tkivnog Dopplera; MPI – indeks miokardne performanse;

Prosečne vrednosti kardijalnih biomarkera, takodje, statistički su se značajno razlikovale izmedju grupe bolesnika i kontrolne grupe, sa višim vrednostima u bolesničkoj grupi: za BNP utvrđena je razlika na nivou verovatnoće $< 0,01$, za NT-pro BNP na nivou $< 0,001$ i za hsCRP na nivou $0,005$.

Tabela 3. Razlika u prosečnim vrednostima kardijalnih biomarkera izmedju bolesničke i kontrolne grupe

Varijable	Grupa bolesnika Mean ± SD	Kontrolna grupa Mean ± SD	p
BNP	263.6 ± 34.1	80.9 ± 57.4	0.004
NT-proBNP	1141 ± 950.4	171.7 ± 159	0.000
hsCRP	7.51 ± 11.71	2.03 ± 1.57	0.005

Legenda: BNP – B-tip natriuretskog peptida; NT-proBNP – N-terminalni fragment proBNP-a; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein

U Pearson-ovoj korelacionoj analizi, vrednosti BNP-a korelirale su pozitivno: sa starošću ($p<0.05$), brzinom sedimentacije ($p<0.05$), nivoom proteinurije ($p<0.01$), LVMI ($p=0.001$) i odnosom E/E' ($p=0.01$), a negativno sa: BMI ($p<0.05$), nivoom hemoglobina ($p<0.01$), i brzinama E' ($p<0.01$) i A' ($p<0.05$). Za ispitivanje prediktivne vrednosti pojedinih ehosonografskih parametara kardiovaskularnog statusa u odnosu na vrednosti BNP-a koristili smo model korak po korak višestruke linearne regresije. Ishodna

varijabla je BNP, a potencijalni regresori su CCr kao pokazatelj bubrežne funkcije i svi praćeni ehosonografski parametri. Kao statistički značajni regresori u ovom modelu, izdvojili su se LVMI i brzina E'. Koeficijent determinacije regresionog modela (R^2) iznosio je 0.5, što znači da je oko 50% varijabiliteta ishodne varijable BNP objašnjeno varijabilitetom ova dva regresora. Iz tabele vidimo da povećanje vrednosti LVMI za 1 ukazuje na povećanje vrednosti BNP-a za 3.6, dok smanjenje E' za 1 ukazuje na povećanje BNP-a za 65 pg/ml.

Tabela 4. Regresioni model BNP

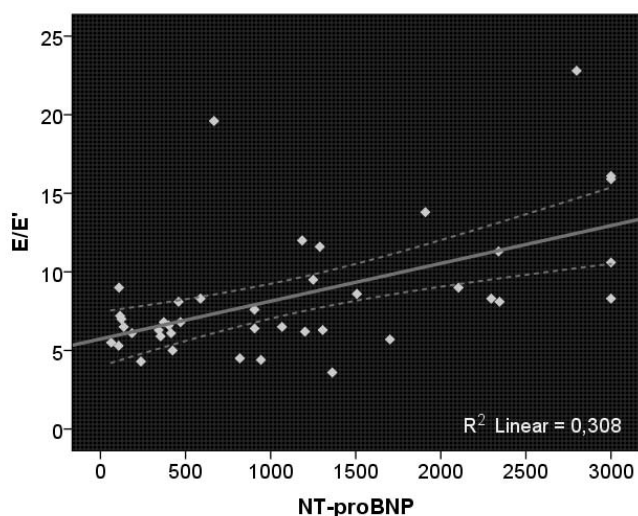
Model	B	SE	Beta	t	p
Constant	521,778	227,068		2,298	<0,05
LVMI	3,642	1,262	0,416	2,886	<0,01
E'	-65,202	27,291	-0,344	-2,389	<0,05

Legenda: LVMI – indeks mase leve komore; E' – maksimalna brzina septalnog mitralnog anulusa u ranoj dijasoli;

Tabela 5. Regresioni model NT-proBNP

Varijable	B	SE	Beta	t	p
Constant	-418,881	128,020		-3,272	<0,01
E/E'	102,314	25,447	0,416	4,021	<0,001
CCr	-6,480	2,761	-0,258	-2,347	<0,05
LVMI	5,103	2,387	0,230	2,138	<0,05

Legenda: E/E' – odnos parametara dijasolne funkcije dobijenih iz transmitralnog i tkivnog Doppler-a; CCr – klirens endogenog kreatinina; LVMI - indeks mase leve komore



Grafikon 1. Povezanost izmedju E/E' i NT-proBNP. Granice 95% intervala poverenja su prikazane sa obe strane regresione linije. $R=0.555$; $p<0.001$

Vrednosti NT-proBNP-a u korelacionoj analizi bile su pozitivno povezane sa: starošću ($p<0.01$), LP ($p<0.05$), LVMI ($p<0.05$) i odnosom E/E' ($p<0.001$), a negativno sa: BMI ($p<0.01$), nivoom hemoglobina ($p<0.001$), CCr ($p<0.01$), brzinama V' ($p<0.01$), E' ($p<0.01$) i A' ($p<0.01$), kao i brzinom propagacije mitralnog protoka Vp ($p<0.05$). Povezanost navedenih ehokardiografskih parametara i nivoa bubrežne funkcije sa nivoom NT-proBNP-a kao ishodom varijablom, opisana je sledećim regresionim modelom (tabela 5). Koeficijent determinacije regresionog modela iznosi $R^2=0.515$, što govori da je oko 51% varijabiliteta NT-proBNP-a kod asimptomatskih predijaliznih bolesnika objašnjeno koegzistencijom prikazanih statistički značajnih regresora, dok odnos E/E' izolovano može objasniti 31% variranja u vrednostima NT-proBNP-a. Model linearne povezanosti izmedju NT-proBNP-a kao zavisne

varijable i E/E' kao nezavisne varijable, grafički je prikazan u dijagramu broj 1.

Diskusija

Ispitivanja u ovom radu pokazala su da već bolesnici sa IV i V stadijumom HBB imaju značajno izmenjene vrednosti većine ehokardiografskih strukturnih parametara u odnosu na kontrolnu grupu, dok je HLK u skladu sa definisanim kriterijumima bila zastupljena sa 92.7%. Prevalencija HLK kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB prema istraživanjima različitih autora nalazi se u opsegu od 40 do 97%, a prema najčešće citiranom istraživanju Foley-a i saradnika na početku dijaliznog lečenja iznosi 74% (18). Međutim, naša grupa bolesnika u odnosu na bolesnike iz drugih studija odlikovala se značajno većom prosečnom starošću i težim stepenom anemije. Dangri sa saradnicima zabeležio je učestalost HLK od 40% u grupi bolesnika sa blagom do umerenom HBB, a 97% u grupi bolesnika sa teškom HBB (19). I druge opservacione studije sprovedene u grupama bolesnika pre početka dijaliznog lečenja potvrdile su da težina i prevalencija HLK koreliraju sa stepenom funkcionalnog renalnog oštećenja (20).

Analiza funkcionalnih ehokardiografskih parametara u našoj studiji ukazala je da asimptomatski bolesnici sa HBB, za razliku od kontrolne grupe, imaju češće abnormalnosti dijastolne funkcije, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja. Parametri dijastolne funkcije izmenjeni su kod bubrežnih bolesnika davno pre terminalnog stadijuma, kako je potvrđeno i u najnovijoj studiji o kardiovaskularnom remodeliranju i višku ekstracelularne tečnosti koje su Essig i saradnici sprovedli u grupi bolesnika sa različitim stadijumima HBB. Izmenjena dijastolna funkcija nadjena je već kod bolesnika sa GFR 60–30 ml/min/1.73 m² i manifestovala se značajno nižim prosečnim vrednostima E', a višim vrednostima DT i IVRT. Prosečne vrednosti odnosa E/E' pokazale su tendenciju rasta kroz kontinuum postepenog opadanja bubrežne funkcije, dok je sistolna funkcija još uvek bila neizmenjena (21). Poredjenjem ehokardiografskih tehnika u proceni funkcije LK kod predijaliznih bolesnika, Hayashi i saradnici zaključili su da je tehnika tkivnog Doppler-a senzitivnija od konvencionalne ehokardiografije u detekciji dijastolne disfunkcije, na šta upućuju i rezultati našeg istraživanja (22). TDI parametri sistolne i dijastolne funkcije pokazuju dobru korelaciju sa rezultatima invazivnih merenja (23), senzitivniji su u detekciji abnormalne relaksacije LK i manje zavisni od opterećenja volumenom nego parametri izmereni konvencionalnom ehokardiografijom, a iz toga se zaključuje da TDI omogućava bolju funkcionalnu procenu pacijenata sa HLK i HBB (24).

Prema rezultatima našeg istraživanja, prosečne vrednosti svih kardijalnih biomarkera bile su značajno

veće u grupi asimptomatskih bolesnika sa HBB nego u kontrolnoj grupi. Vrednosti BNP-a i NT-proBNP pokazale su statistički značajnu medjusobnu korelaciju ($p < 0.001$). Već je potvrđeno da BNP i NT-proBNP mogu biti indikatori asimptomatskog oštećenja miokarda kod bolesnika sa HBB koji imaju HLK, sistolnu i dijastolnu disfunkciju i koronarnu bolest. Još uvek je spekulativno do kog stepena i kojim mehanizmima svako od ovih stanja doprinosi povišenom nivou BNP-a. Na primer, direktna korelacija između BNP-a i LVMI konzistentno se beleži kod bolesnika sa terminalnim stadijumom HBB (25,13). Ova povezanost je možda posledica dijastolne disfunkcije, hroničnog preopterećenja volumenom i povećanog end-dijastolnog pritiska LK, ili povećane simpatičke aktivnosti koja prati HLK (26). Nezavisno od povećanog oslobađanja, renalni klirens BNP-a se smanjuje sa pogoršanjem bubrežne funkcije, na šta ukazuje inverzna korelacija između BNP-a i GFR (27). Dosadašnjim ispitivanjima pronadjene su povišene vrednosti BNP-a u nekim stanjima koja su često povezana sa terminalnim stadijumom HBB, kao što su starija životna dob, anemija i niži BMI (28). Kako je nivo cirkulišućeg BNP-a neto rezultat različitih nepovoljnih stanja koja doprinose povećanom oslobađanju i smanjenoj eliminaciji, jasno je da vrlo mali broj bolesnika sa uznapredovalom HBB ima normalne vrednosti BNP-a, čak i pri niskim pritiscima punjenja LK.

Kao i u našem radu, u brojnim studijama potvrđena je dobra korelacija BNP-a i NT-proBNP-a, ali poredjenje njihovih apsolutnih vrednosti opterećeno je teškoćama u interpretaciji zbog činjenice da njihova povezanost nije linearnog oblika (29). Razlike u cirkulišućem nivou ovih peptida, posledica su različitih puteva degradacije i eliminacije. BNP se uklanja iz cirkulacije vezivanjem za receptore na ciljnim organima koji uključuju mozak, bubrege, vaskularni endotel i adrenalne žlezde, inaktivacijom pomoću neutralne endopeptidaze i klirensom putem normalne glomerularne filtracije. Poluživot u cirkulaciji iznosi približno 20 minuta. Sa druge strane, NT-proBNP eliminiše se samo jednim mehanizmom klirensa, renalnom filtracijom, i ima poluživot od približno 120 minuta. Stoga, koncentracije NT-proBNP-a u većoj meri inverzno koreliraju sa GFR i više se povećavaju sa starošću (30,31). Može se zaključiti da koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a u cirkulaciji ne odražavaju samo srčanu i bubrežnu funkciju, već dodatno i receptorsku funkciju za BNP.

U daljem ispitivanju povezanosti natriuretskih peptida sa strukturnim i funkcionalnim ehokardiografskim parametrima, multivarijantnom regresionom analizom, pokazano je da su LVMI i E' jedini nezavisni faktori rizika za nivo BNP-a, a odnos E/E', LVMI i CCr za nivo NT-proBNP-a. Iz naših rezultata proizilazi da su povećane vrednosti oba

natriuretska peptida u ovoj grupi bolesnika bile nezavisno povezane sa HLK, pri čemu je porast BNP-a ukazivao na ranu dijastolnu disfunkciju (preko inverzne povezanosti sa E'), a NT-proBNP-a na povećano opterećenje LK volumenom (preko direktne povezanosti sa odnosom E/E'). Mada su cirkulišući nivoi natriuretskih peptida udruženi sa strukturalnim i funkcionalnim kardijalnim abnormalnostima kod bolesnika u različitim fazama HBB, zbog nedovoljno rasvjetljenih efekata renalne funkcije na ove markere rezultati dosadašnjih studija su u priličnoj meri kontroverzni. Prema saopštenju Vickery-ja i saradnika, GFR i LVMI imali su nezavisne efekte na koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a kod 213 ispitanih bolesnika u predijaliznoj fazi HBB. Autori su zaključili da je NT-proBNP više uplivisan renalnom funkcijom, u skladu sa hipotezom da je njegov klirens predominantno renalni (25). U studiji Takamija i saradnika, ehosonografski indeksi end-dijastolnog volumena i end-dijastolnog pritiska LK bili su nezavisne determinante plazmatskog nivoa BNP-a kod 103 bolesnika u predijaliznoj fazi HBB, nezavisno od težine renalne disfunkcije (32). Sa druge strane, Mark sa saradnicima zaključio je da se kroz spektar renalne disfunkcije GFR pojavljuje kao važnija determinanta nivoa BNP-a nego funkcija LK, a zavisnost nivoa natriuretskih peptida od renalne funkcije, hemoglobina, albumina i medikamentne terapije ograničava njihovu primenu u detekciji i praćenju ventrikularne disfunkcije kod bolesnika sa HBB (33). U jednoj novijoj studiji, nezavisni prediktori NT-proBNP-a bili su GFR, upotreba beta-blokatora, LVMI i nivo hemoglobina, dok su prediktori nivoa BNP-a bili samo LVMI i upotreba beta-blokatora. U grupi bolesnika bez dijastolne disfunkcije, nivo NT-proBNP-a rastao je sa opadanjem bubrežne funkcije, ali ne i nivo BNP-a, pa se zaključuje da je BNP prikladniji marker za otkrivanje srčane disfunkcije u grupi bolesnika sa HBB (34).

Povezanost natriuretskih peptida sa parametrima HLK (LVMI) i sistolne disfunkcije (EFLK) kod bolesnika sa HBB dokazana je u brojnim studijama. Tako su upoređivanjem 2 grupe bolesnika na

hemodijalizi, pronađene značajno veće koncentracije ANP-a i BNP-a u grupi bolesnika sa HLK, pri čemu se u grupi bez ventrikularne hipertrofije vrednosti BNP-a nisu razlikovale od onih u kontrolnoj grupi zdravih osoba (35). Zoccali i saradnici su ispitivanjem bolesnika sa HBB bez kliničkih dokaza srčane insuficijencije i sa EFLK većom od 35%, zabeležili snažnu povezanost nivoa ovih peptida sa LVMI i EFLK, pri čemu je prediktivna moć BNP-a bila snažnija (13). Najnoviji radovi ukazuju na povezanost BNP-a sa ehokardiografskim parametrima dijastolne disfunkcije LK (E'/A') kod bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama koji imaju normalnu sistolnu funkciju (36), ali i kod predijaliznih bolesnika sa HBB (36,37). U jednom od nedavno saopštenih radova, dijastolna disfunkcija pojavljuje se kao glavna determinanta povećanog nivoa BNP-a kod predijaliznih bolesnika sa različitim stadijumima HBB, a povećano opterećenje volumenom kod bolesnika na hemodijalizi. Zajednički imenitelj povećanog nivoa BNP-a u obe grupe bolesnika ostaje LVMI (40). Nedostaju studije koje bi upoređivale značaj BNP-a i NT-proBNP-a u detekciji ranih znakova dijastolne disfunkcije kod asimptomatskih bolesnika sa HBB.

Zaključak

Iz prikazanih rezultata, možemo zaključiti da su asimptomatski bolesnici sa HBB imali značajno više vrednosti kardijalnih biomarkera, a ehokardiografski - veću zastupljenost HLK i češću dijastolnu disfunkciju LK u poredjenju sa kontrolnom grupom. Povećane vrednosti oba natriuretska peptida u ovoj grupi bolesnika bile su nezavisno povezane sa HLK, pri čemu je porast BNP-a ukazivao na ranu dijastolnu disfunkciju (preko inverzne povezanosti sa E'), a NT-proBNP-a na povećano opterećenje LK volumenom (preko direktne povezanosti sa odnosom E/E'). Za razliku od BNP-a, nivo NT-proBNP-a bio je značajno uplivisan i nivoom bubrežne funkcije, što je u skladu sa njegovim molekulskim osobinama i do sada objavljenim literaturnim podacima.

Literatura

1. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1014–1021
2. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64
3. Baughman KL: B-type natriuretic peptide -- a window to the heart. *N Engl J* 2002; 347: 158-159
4. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003; 362: 316-322
5. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA: Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355–359
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D: Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction:

- The Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252–1259
7. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, Nielsen LB: Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17: 1105–1107
 8. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W: Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934–1941
 9. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A: A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: A pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21–29
 10. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, Ogundipe A, Weigel K, Smith KC: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498–506
 11. Buckley MG, Sethi D, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, MacGregor GA: Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-independent or dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Sci* 1992; 83: 437–444
 12. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Benedetto FA, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Stancanelli B, Malatino LS: Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1559–1566
 13. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, Cutrupi S, Giaccone G, Bellanuova I, Cottini E, Malatino LS: Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515
 14. Parfrey PS, Collingwood PR, Foley N, et al. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1328–31.
 15. Devereux R, Reichek. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 614–61
 16. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871–8
 17. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography (review). *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736–60
 18. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16–S23
 19. Dangri P, Agarwal S, Kalra OP, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian J Nephrol* 2003; 13: 92–7
 20. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768–76
 21. Essig M, Escoubet B, de Zuttere D, et al. Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 3: 239–48
 22. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B: Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging *Nephrol Dial Transplant* 2006; 2: 125–32
 23. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788–94
 24. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002; 105: 1602–8
 25. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 610–620.
 26. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 560–565
 27. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571–579
 28. Maeder MT, Mueller C, Pfisterer ME, et al. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *Int J Cardiol* 2008; 127: 5–16

29. Kroll MH, Srisawasdi P. The clearance of BNP modeled using the NT-proBNP-BNP relationship. *Biosystems* 2007; 88: 147–155
30. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 1 (Suppl.) S17-S27
31. Kemperman H, van den Berg M, Kirkels H, de Jonge N. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP in Patients with End-Stage Heart Failure Supported by a Left Ventricular Assist Device. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1670-1672
32. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F et al. Diagnostic and prognostic value of plasma-brain natriuretic peptide in non-dialysis-depedent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 420-428
33. Mark PB, Stewart GA, Gansevoort RT, Petrie CJ, McDonagh TA, Dargie HJ et al. Diagnostic potential of circulating natiuretic peptides in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 21: 402-410
34. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin Am J Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1644-51
35. Cataliotti A, Maltino L, Jougasaki M. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end stage renal disease: Role of brain natriuretic peptide as a biomarker of ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111-1119
36. Liu H, Zhang YZ, Gao M, Liu BC. Elevation of B-type natriuretic peptide is a sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with maintenance haemodialysis. *Biomarkers* 2010; 15(6): 533-7
37. Belov VV, Il'icheva OE. The role of brain natriuretic peptide in diagnosis of diastolic myocardial dysfunction in patients with predialysis chronic kidney disease. *Kardiologia* 2007; 47(5): 10-3
38. Valociková I, Valocik G, Kristofová B, Druzbacká L, Roland R, Mitro P. BNP and echocardiographic parameters in patients with chronic kidney disease and dialyzed patients. *Vnitr Lek* 2009; 55(10): 934-9

INDEX AUTORA

A		M	
Adam Jelena	14	Marčetić Zoran	46
B		Milošević Sanja	52
Bastać Dušan	52	Mitić Igor	36
Božić Dušan	36	N	
Č		Novaković Tatjana	46
Čelić Danijela	46	P	
D		Pajović Slavica	46
Damjanović Tatjana	14	Perić Vladan	46
Dimković Nada	14, 39, 52	Petrović Dejan	7, 21, 30
Đ		Petrović Lada	36
Đurdjević- Mirković Tatjana	36	Popović Gordana	14
Đurić Živka	14, 39	Popović Jovan	14, 39
I		Poskurica Mileta	21, 30
Ilić Marjan	14	S	
Ilić Tatjana	36	Sakač Vladimir	36
J		Simić Ogrizov Sanja	39
Janković Aleksandar	14	Sovtić Saša	46
Jovanović Aleksandar	46	Stojimirović Biljana	30
K		Stolić Radojica	46
Kovač Marko	36	T	
L		Tirmenštajn Janković Biserka	52
Labudović Tatjana	21	V	
Lazarević Tatjana	21	Vodopivec Slavenka	36
Lazić Nikola	39	Ž	
Lazić Snežana	46	Žikić Svetlana	52
		Živanović Milenko	52

Uputstvo našim saradnicima

"Medicinska istraživanja" je naučni Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izlazi kao sveska tri puta godišnje. U sveskama se štampaju originalni radovi i opšti pregledi, po pozivu Redakcije i originalni radovi koji su prethodno referisani na redovnim godišnjim simpozijumima Medicinskog fakulteta "Stremljenja i novine u medicini" u okviru "DANA ŠKOLE", a koje odabere Uređivački odbor.

Budući da prvenstveno odražavaju naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih saradnika i drugih naučnih radnika "Medicinska istraživanja" štampa eksperimentalne radove fundamentalnih naučnih disciplina medicine i biologije, kao i radove kliničke i preventivne medicine.

Za recenziranje radova Uređivački odbor angažuje kompetentne recenzente (koji su anonimni). Časopis ima svoj Izdavački savet i odgovoran je Veću za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uređivački odbor prima samo one radove koji do sada nisu objavljeni i zadržava pravo određivanja redosleda njihovog štampanja. Redosled kojim se radovi objavljuju ne odražava naučnu vrednost rada.

Rad treba da bude uredno pisan u nekom od tekst procesora (Word for Windows, Word Perfect for Windows i sl.). Margine treba da budu 2 cm (gornja i donja) odnosno 2,5 (leva i desna), dok je format papira A4. Prored između redova treba da bude uobičajen (single-spaced). Predaje se original rada, koji ne treba da pređe 10 stranica (odnosno 36000 slovnih mesta).

Rad mora da bude stilski doteran i pisan ili na engleskom ili na srpskom književnom jeziku, u duhu pravopisa i uz upotrebu pravilnih medicinskih termina. Treba izbegavati upotrebu stranih reči i skraćena. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

Uvodni deo treba da sadrži ukratko izložene samo najvažnije istorijske podatke. Iz rada treba izostaviti opšte poznate činjenice, izneti samo one podatke koji su od bitnog značaja, a najveći deo rada treba posvetiti ličnim zapažanjima i zaključcima.

Rad treba da ima sažetak (summary) na engleskom jeziku, ako je pisan na srpskom jeziku. Sažetak treba da sadrži naslov, cilj rada (1-2 rečenice), bitne elemente metodologije, koncizno iznete rezultate sa detaljima iz kojih proizilazi zaključak.

Radovi pisani na engleskom jeziku treba da imaju sažetak na srpskom jeziku.

U vrhu rada treba ispisati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), ¹⁰, [10]). Na posebnoj listi na kraju rada treba

ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti prezime i početno slovo imena autora, skraćen (intemacionalni) naziv časopisa, godinu, godište ili volumen - broj sveske i stranu (od - do).

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu "skenirane" (scanned) i pložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poledini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnoj listi treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na disketi.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Đorđe Radak

Instructions for our contributors

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, "Aims and Innovations in Medicine", organized for Day of the School.

Due to the fact that Medical Investigations mainly reflect scientific activity of the members of the School of Medicine and of a great number of their associates and other scientists the journal publishes articles on experimental work in fundamental scientific disciplines of medicine and biology, as well as the articles pertaining to clinical and preventive medicine.

Since all articles have to be reviewed, the Editorial Board engages competent reviewers who have to remain anonymous. The journal has its Publishing Council obliged to answer for its work to the Council for Scientific Research Activity of the School of Medicine, University of Belgrade.

The Editorial Board will only accept the articles that have not been published previously and retain the right to determine when they will be published. The order in which they are published has no reference as to the scientific value of the article.

The article should not have more than 10 pages (about 36 000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word for Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2 cm (upper and lower), 2.5 (left and right) on paper size A4. Please use single-spacing when typing.

The article has to be written in the accepted style either in Standard English or Standard Serbian and correct medical terms should be used. Authors should avoid the use of foreign words and abbreviations. Names mentioned in the text have to be written in original.

Introductory part should contain only the most important historical data. The article should not contain the well-known facts; only those data, which are of the essential importance, and the main part of the article, should be devoted to personal observations and conclusions.

The article should have a summary in English, if written in Serbian. The summary should contain the title, the aim of the article (1 or 2 sentences) and basic elements of methodology, concisely presented results with details from which the conclusion is drawn.

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, if any (without academic or other titles).

The text of the article (especially citations and names of authors) should be connected to the references by corresponding superscript numerals (10, (10), ¹⁰, [10]).

On a separate page, at the end of the article please write references in original language and in the alphabetical order.

The data on books and monographs should contain: surname and initial letter of the author's name, the title of the book, edition, editor, the place and year of publishing.

If an original source has not been used then in reference the original work should be cited.

Data on articles from journals and collections should have: surname, and the initial letter of the author's name, abbreviated (international) title of the journal, year, volume number, issue number and page (from -to).

The authors should try to show more data on graphs, curves (done in black ink) and tables (typed). Photos (on glossy paper and drawings on drawing paper) should be clear and suitable for the cliches to be made and the tables easy to scan. Their number should be reasonable. On the back of photos there should be written surname and name of the author, the title of the article and their ordinal numeral. The space for the photo, drawing or table should be marked in the text (however do not leave empty spaces), and on a separate page there should be given texts that precede or follow the original text, in Serbian and in English.

Please send the article both printed on paper and on a diskette.

Each article or letter should have exact address of the author (home and institution address with telephone numbers), as well as the e-mail address.

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Prof.dr Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr ĐORĐE RADAČ

Urednik - editor:
Prof. dr ALEKSANDAR LJUBIĆ

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:
MILANKA ĆIRIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija:
11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 313

Realizacija:
"NEPEX", Beograd

Tiraž:
1000 primeraka