

Povezanost katestatina i razine produkata uznapredovale glikacije s kardiovaskularnim rizikom u bolesnika liječenih hemodijalizom

Luketin, Mirko

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:103282>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MIRKO LUKETIN, dr. med.

**POVEZANOST KATESTATINA I RAZINE PRODUKATA
UZNAPREDOVALE GLIKACIJE S KARDIOVASKULARNIM
RIZIKOM U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM**

DOKTORSKI RAD

SPLIT, 2024.

Ova doktorski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split i Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada:

izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Zahvaljujem se svom prijatelju i briljantnom mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću na esencijalnom doprinosu pri izradi ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr. sc. Draganu Ljutiću koji me je od studentskih dana i specijalističkog usavršavanja usmjeravao na izvrsnost i profesionalnu disciplinu.

Zahvaljujem se kolegama dr. sc. Maji Mizdrak i dr. Ivi Mohoroviću na prijateljstvu i dostupnosti, a nadalje jer predstavljaju rijetku sinergiju ljudske i profesionalne veličine u izazovnim vremenima za svakodnevni klinički rad.

Posebno hvala medicinskim sestrama Pavinki Čulić i Rozariji Škaričić kao i svim ostalim zaposlenicima Zavoda za nefrologiju i dijalizu.

Izražavam duboku zahvalnost svojoj majci Dorotei, ocu Ivici, pok. baki Anđelki, Žarku i Ani na izgradnji temeljnih obiteljskih vrijednosti.

Hvala mojoj Ivanki i Perislavu na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Na kraju, posebno hvala mojoj supruzi Petri na razumijevanju i tehničkoj potpori pri izradi ovog rada kao i djeci Ivoni i Bartolu što su žrtvovali dragocjeno vrijeme koje nismo proveli zajedno.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Kronična bubrežna bolest (KBB)	2
1.1.1.	Epidemiologija KBB-a i kardiovaskularni ishodi	3
1.1.2.	Procjena bubrežne funkcije	3
1.1.3.	Patogeneza, progresija i ciljevi liječenja	4
1.1.4.	Povezanost KBB-a i kardiovaskularne bolesti	5
1.1.5.	Terminalni stadij KBB-a	6
1.2.	Hemodijaliza (HD)	6
1.2.1.	Učinkovitost dijalize mjerena kinetikom ureje	7
1.2.2.	Dijalizator i ultračisti dijalizat	7
1.2.3.	Tipovi hemodijaliznog liječenja i kardioprotektivna HD	8
1.3.	Evolucija uremijskih komplikacija nakon početka hemodijaliznog liječenja	9
1.3.1.	Kardiovaskularne komplikacije	9
1.3.2.	Anemija	12
1.3.3.	Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma	12
1.3.4.	Sindrom bubrežne pothranjenosti i alati nutritivne procjene	13
1.3.5.	Poremećaj metabolizma lipoproteina i ugljikohidrata	15
1.3.6.	Imunološke komplikacije	16
1.3.7.	Gubitak rezidualne bubrežne funkcije	16
1.4.	Kardiometabolički kontinuum u zatajenju bubrega	17
1.4.1.	Tradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika	19
1.4.2.	Netradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika	22
1.5.	Produkti uznapredovale glikacije (AGEs)	28
1.5.1.	Značaj neenzimske glikacije	29
1.5.2.	Klasifikacija i vrste AGEs	31
1.5.3.	AGEs i bubrež	32
1.5.4.	AGEs u bolesnika liječenih hemodijalizom	38
1.6.	Katestatin (CST)	43
1.6.1.	Pregled fizioloških mehanizama	43
1.6.2.	Kromogranin A	44
1.6.3.	Regulacija kardiovaskularne funkcije	46

1.6.4. Značaj u hemodijaliziranih bolesnika	50
1.6.5. Regulacija imunološkog i upalnog odgovora	51
1.6.6. Oksidativni stres	51
1.6.7. Regulacija metaboličkih poremećaja	52
2. CILJEVI I HIPOTEZE	53
3. ISPITANICI I POSTUPCI	55
3.1.1. Ispitanici	56
3.1.2. Postupci	57
3.1.2.1. Antropometrijska mjerenja, klinički pregled i mjerenje tlaka	57
3.1.2.2. Uzorkovanje krvi i biokemijske analize	58
3.1.2.3. Mjerenje tkivnih razina AGEs	59
3.1.2.4. Nutritivne ljestvice za procjenu statusa uhranjenosti	61
3.1.3. Statistička raščlamba	62
3.1.4. Etička načela	62
4. REZULTATI	63
4.1. Osnovne kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika	64
4.2. Katestatin (CST)	69
4.3. Produkti uznapredovale glikacije (AGEs)	72
4.4. Međusobna povezanost serumskih koncentracija katestatina i tkivnih razina AGEs u ispitanika liječenih hemodijalizom	75
4.5. Katestatin i tkivne razine AGEs u odnosu na izabrane laboratorijske, antropometrijske i kliničke parametre u ispitanika liječenih hemodijalizom	76
5. RASPRAVA	79
6. ZAKLJUČCI	89
7. SAŽETAK	91
8. SUMMARY	94
9. LITERATURA	97
10. ŽIVOTOPIS	139
11. PRIVITCI	143
Privitak 1. Zbroj pothranjenosti i upale (MIS)	144
Privitak 2. Zbroj pothranjenosti na dijalizi (DMS)	146

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACR	omjer albumina i kreatinina u mokraći (engl. <i>Albumine to Creatinine Ratio</i>)
AGEs	produkti uznapredovale glikacije (engl. <i>Advanced Glycation End Products</i>)
AKS	akutni koronarni sindrom
ALEs	krajnji produkti lipidne oksidacije (engl. <i>Advanced Lipid Oxidation End Products</i>)
ChgA	kromogranin A
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (engl. <i>Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease</i>)
CML	karboksimetil-lizin (engl. <i>Carboxymethyl-lysine</i>)
CST	katestatin
DMS	zbroj pothranjenosti na dijalizi (engl. <i>Dialysis Malnutrition Score</i>)
DOPPS	The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (engl. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
ELISA	dvostruki enzim-immunosorpcijski test (engl. <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>)
ERA-EDTA	Europsko udruženje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (engl. <i>European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association</i>)
ESA	lijekovi za stimulaciju eritropoeze (engl. <i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i>)
FGF 23	čimbenik rasta fibroblasta 23 (engl. <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>)
HbA1c	glikolizirani hemoglobin A1c
HD	hemodijaliza
HDx	proširena hemodijaliza (engl. <i>Expanded Hemodialysis</i>)
HIFs	čimbenici inducirani hipoksijom (engl. <i>Hypoxia Inducible Factors</i>)
IL-2	interleukin 2
KBB	kronična bubrežna bolest (engl. <i>Chronic Kidney Disease, CKD</i>)
KDIGO	poboljšanje globalnih ishoda u bubrežnoj bolesti (engl. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>)
KDOQI	inicijativa za kvalitetu ishoda kronične bubrežne bolesti (engl. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>)
Kt/V	normalizirani terapijski omjer kao mjera učinkovitosti dijalize
KUF	koeficijent propustljivosti za vodu (engl. <i>The Ultrafiltration Coefficient</i>)
KVB	kardiovaskularna bolest (engl. <i>Cardiovascular Disease, CVD</i>)

MIA sindrom	sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze (engl. <i>Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis Syndrome</i>)
MIS	zbroj pothranjenosti i upale (engl. <i>Malnutrition Inflammation Score</i>)
MOLD	metilglikosal-lizin dimer (engl. <i>Methylglyoxal-lysine Dimer</i>)
nAChR	nikotinski kolinergični receptori (engl. <i>Nicotinic Acetylcholine Receptors</i>)
NFκB	nuklearni faktor κB
NO	dušikov oksid (engl. <i>Nitric Oxide</i>)
nPNA	proteinski ekvivalent pojave dušika u urinu (engl. <i>Normalized Protein Nitrogen Appearance</i>)
NT-proBNP	NT-pro terminalni dio moždanog natriuretskog peptida
OLHDF	visokoprotlačna dijaliza visoke učinkovitosti (engl. <i>Online Hemodiafiltration</i>)
OS	oksidativni stres
Ox-LDL	oksidirani lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>)
PBUTs	uremijski toksini vezani za proteine (engl. <i>Protein-Bound Uremic Toxins</i>)
PD	peritonejska dijaliza
PEP	proteinsko-energijska pothranjenost
PTX-3	pentaksin-3
PWV	brzina pulsnog vala (engl. <i>Pulse Wave Velocity</i>)
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
RNS	reaktivni oblici dušika (engl. <i>Reactive Nitrogen Species</i>)
ROS	reaktivni oblici kisika (engl. <i>Reactive Oxygen Species</i>)
RRF	rezidualna bubrežna funkcija (engl. <i>Residual Renal Function</i>)
SAF	autofluorescencija kože (engl. <i>Skin Autofluorescence</i>)
SHPT	sekundarni hiperparatiroidizam
TGF-β	transformirajući čimbenik rasta beta (engl. <i>Transforming Growth Factor beta</i>)
URR	relativna stopa odstranjenja ureje (engl. <i>Urea Reduction Ratio</i>)
WHtR	omjer obujma struka i visine (engl. <i>Waist-to-Height Ratio</i>)
ZS	zatajivanje srca

1. UVOD

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) je strukturna ili funkcionalna abnormalnost bubrega koje traje ≥ 3 mjeseca i djeluje štetno na zdravlje oboljele osobe, a očituje se ili kao a) oštećenje bubrega uz održanu ili sniženu procijenjenu stopu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*) definirano albuminurijom >30 mg/dan i/ili patološkim sedimentom urina i/ili elektrolitskom neravnotežom zbog tubularnog oštećenja i/ili abnormalnostima dokazanim slikovnom dijagnostikom i/ili histološkom analizom ili anamnezom transplantacije bubrega ili b) $eGFR < 60$ mL/min/1,73 m² s ili bez znakova oštećenja bubrega (1).

Prema klasifikaciji za poboljšanje globalnih ishoda u bubrežnoj bolesti (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) KBB se dijeli u šest stadija prema razini eGFR te u tri stadija prema razini albuminurije s „toplinskom mapom“ koja praktično definira relativni rizik razvoja progresije i komplikacija KBB-a (**Slika 1**) (2).

				Kategorije perzistentne albuminurije		
				A1	A2	A3
				Normalno ili blago povišeno <30 mg/g ili <3 mg/mmol	Srednje povišeno 30-300 mg/g ili 3-30 mg/mmol	Izrazito povišeno >300 mg/g ili >30 mg/mmol
GFR kategorije (mL/min/1,73 m ²)	G1	Normalno	≥ 90			
	G2	Blago sniženo	60-89			
	G3a	Blago do srednje nisko	45-59			
	G3b	Srednje do izrazito nisko	30-44			
	G4	Izrazito nisko	15-29			
	G5	Bubrežno zatajenje	<15			

Slika 1. Klasifikacija KBB-a prema kombiniranim kategorijama GFR i albuminurije (prilagođeno prema KDIGO: Chapter 1. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Supp.* 2013;3:5-14.)

1.1.1. Epidemiologija KBB-a i kardiovaskularni ishodi

Prevalencija KBB-i u razvijenim zemljama je 8-16%, a na globalnoj razini godišnje uzrokuje oko 1,2 milijuna smrtnih ishoda (3). Visoki rizik smrtnog ishoda u 5. stadiju KBB-i uglavnom je rezultat prijevremenih kardiovaskularnih (KV) oboljenja, a ne možemo ga objasniti samo tradicionalnim čimbenicima rizika (4). Vodeći uzroci KBB-i su dijabetička nefropatija, hipertenzivna nefroangioskleroza, glomerulopatije, kronične tubulointersticijske i nasljedne nefropatije i opstruktivna uropatija (5). KBB najčešće nije dijagnosticirana do kasnijih stadija zbog svoje asimptomatske prirode (6).

Prema podacima iz Američkog registra za bubrežne bolesti (engl. *U.S. Renal Data System,USRDS*) 43% bolesnika s KBB-i i kardiovaskularnom bolešću (KVB) ima zatajenje srca (ZS), a 15% povijest akutnog infarkta miokarda (AIM) za razliku od 18,5% (ZS) i 6,4% (AIM) ekvivalentnih bolesnika bez bubrežne bolesti (7). KBB se smatra neovisnim faktorom KV rizika i ekvivalentom koronarne arterijske bolesti srca (engl. *coronary artery disease, CAD*), a oboljeli češće umru od KVB-i kao uvjerljivo najčešćeg uzroka smrti nego što razviju zatajenje bubrega i završe na hemodijalizi (HD) (8).

Ključnim za „višak“ smrtnosti u odnosu na opću populaciju se smatra utjecaj netradicionalnih KV faktora specifičnih za KBB poput uremijske i perzistentnih mikrobioloških upala, oksidativnog stresa i proteinsko-energijskog gubitka (9).

1.1.2. Procjena bubrežne funkcije

Urinarni klirens inulina dugo se smatrao zlatnim standardom mjerenja stope glomerularne filtracije (engl. *measured glomerular filtration rate, mGFR*), ali se zbog metodoloških ograničenja upotrebljava samo u mehanicističkim studijama (10).

Upotreba kreatinina kao endogenog surogata GFR je limitirana promjenama mišićne mase, prehranom, tubularnom sekrecijom i ekstrarenalnom eliminacijom u uznapredovaloj KBB-i što potencijalno vodi ka precjenjivanju GFR (11).

Cistatin C je kationska neglikolizirana cistein proteinaza prisutna u svim stanicama s jezgrom s ulogom u unutarstaničnoj degradaciji peptida (12). Slobodno se filtrira u glomerulu, zatim reasorbira i katabolizira, ali se ne secernira u tubularnim stanicama, nije vezan za proteine plazme i ima konstantnu stopu sinteze neovisno o mišićnoj masi, prehrani, interkurentnoj infekciji ili malignoj bolesti (13). Povišene serumske vrijednosti cistatina C (>75 nmola/L) se bilježe već kod eGFR <85-95 mL/min/1,73 m² (14).

Jedna od prvih formula za procjenu stope glomerularne filtracije je ona *Cockrofta i Gaulta* koja precijenjuje GFR radi tubularne sekrecije kreatinina, kod pretilih bolesnika i hipervolemije (15). Levey i suradnici su 1999. godine razvili MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) jednadžbu baziranu na demografskim karakteristikama, serumskom kreatininu, ureji i albuminu (16) koja je zbog dizajna studije manje precizna kod bolesnika s GFR blizu ili $>60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Formula CKD-EPI (engl. *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-EPI*) iz 2009. godine temeljena na kreatininu (17) je preciznija za bolesnike s $\text{GFR} > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (18). U odraslih bolesnika s $\text{eGFR} 45\text{-}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ koji nemaju druge znakove oštećenja bubrega može se koristiti CKD-EPI kreatinin-cistatin formula gdje $\text{eGFR}_{\text{cistatin}} / \text{eGFR}_{\text{kreatinin}} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ potvrđuje dijagnozu KBB-i (19).

Laboratorijski nalaz albuminurije i proteinurije u slučajnom uzorku urina treba izraziti u odnosu na kreatinin i potvrditi sa sljedećim prvim jutarnjim uzorkom dok je za točniju analizu nužno skupiti vremenski uzorak urina i koristiti testove koji su specifični za značajnu nealbuminsku proteinuriju poput onih za $\alpha 1$ -mikroglobulin (20). Proteinurija je neovisni faktor rizika progresije KBB-i, KVB-i i ukupne smrtnosti (21).

1.1.3. Patogeneza, progresija KBB-a i ciljevi liječenja

Glomerularna hiperfiltracija, hipertenzija i proteinurija su glavni medijatori progresije KBB-i sa zajedničkim proupalnim i profibrotičkim putevima što omogućava translaciju u zajedničke terapijske ciljeve (22). Prema poznatoj Brennerovoj hipotezi prvi je događaj gubitak ukupne mase nefrona što rezultira hiperfiltracijom i povišenim GFR pojedinačnih nefrona dok je proteinurija medijator progresije KBB-i, ali i aktivni čimbenik daljnjeg oštećenja neovisno o podležućoj glomerularnoj patologiji (23). Ostali faktori rizika progresije u terminalnu KBB uključuju dob, pozitivnu obiteljsku ili osobnu anamnezu KBB-i, šećernu bolest, hiperuricemiju, pretilost, upotrebu duhanskih proizvoda, droge, nesteroidnih upalnih lijekova, nebijelu rasu ili etnicitet i niži socioekonomski status (24).

Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) je najšire istražena antihipertenzivna i antiproteinurična strategija renoprotekcije. Pionirski radovi Grossa i suradnika na ramiprilu i kandesartanu koji su na mišjim modelima demonstrirali redukciju proteinurije i fibroze povezane s atenuacijom TGF- β (engl. *transforming growth factor- β*) i kliničkim ishodom odgode progresije KBB-i utrli su put nizu kliničkih istraživanja koji su

RAAS inhibiciju učinili ključnim segmentom renoprotekcije (25). Nepovoljne učinke aldosterona i antiproteinurički učinak RAAS blokade neovisne o arterijskom tlaku je prvi opisao Greene, a uključuju remodeliranje i proliferaciju glatkomišičnih stanica krvožilja, oksidativni stres, fibrozu posredovanu s TGF- β i oštećenje podocita (26). Dijabetičari koji su dugotrajno liječeni ACE inhibitorima (ACEI) ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) zbog „bijega aldosterona“ imaju dugotrajnu dobrobit smanjenja proteinurije uz dodatno liječenje spironolaktonom (27).

Ostali lijekovi s određenom ulogom u redukciji glomerularne proteinurije i/li inhibiciji oksidativnog stresa, proupalnih i profibrotičkih citokina (TGF- β) su finerenon, PPAR γ (engl. *the peroxisome-proliferator-activated-receptor* γ) agonisti, inhibitori endotelinskih ET-1 receptora, inhibitori vazopeptidaza (ACE), pentoksifilin, statini i vitamin D (28).

1.1.4. Povezanost KBB-i i kardiovaskularne bolesti-patogenetski mehanizmi

Poremećaj endotelne homeostaze dušikovog oksida (engl. *nitric oxide, NO*) ima važnu ulogu u inicijaciji i progresiji ateroskleroze zbog njegove vazodilatacijske, antiproliferativne i protuupalne uloge (29). Mikroalbuminurija je povezana s nedovoljnom vazodilatacijom neovisno o glikemiji (30) pa je moguće da je endotelna disfunkcija ključna karika između albuminurije i KV rizika. Oštećenje glikokaliksa u endotelnim fenestracijama je povezano s albuminurijom i aterosklerozom kroz transvaskularno curenje lipoproteina u arterijski zid (31).

Stanični procesi poput upale i inzulinske rezistencije uključeni su u razvoj ateroskleroze kroz mehanizme oksidativnog stresa (32). Kronična upala mjerena biomarkerima poput C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6 (IL-6) mogla bi biti determinator stvaranja, nastajanja i ruptur aterosklerotskog plaka (33). Neadekvatna HD je preko generiranja kisikovih radikala i perpetuiranja upale povezana s lošim KV ishodima (34).

Hiperhomocisteinemija se može smatrati netradicionalnim pretkazateljem KV rizika na HD-i, ali ostaje nejasna povezanost s KV smrtnošću (35).

Poremećaji metabolizma kalcija i fosfora rezultiraju aterosklerozom, povišenim tlakom pulsa (TP), redukcijom koronarnog perfuzijskog tlaka i dovode do hipertrofije lijeve klijetke (HLK) koja je najčešća strukturna abnormalnost srca u KBB-i kao i snažni prediktor preživljenja i KV pobola u hemodijaliziranih (36). Smanjenoj koronarnoj rezervi pridonosi

već i subkliničko oštećenje bubrega zbog fibroze miokarda potaknute povišenom razinom čimbenika rasta fibroblasta-23 (engl. *fibroblast growth factor-23, FGF -23*) (37).

1.1.5. Terminalni stadij KBB-i

Zatajenje bubrega definirano je kao 5. stadij kronične bubrežne bolesti s eGFR manjom od 15 mL/min/1,73 m² (38). Prema jednom od izvještaja USRDS na državnoj razini godišnja incidencija zatajenja bubrega iznosi 361 slučaj na milijun stanovnika, dok je globalno najviša godišnja incidencija (415 slučajeva/10⁶ stanovnika) i prevalencija zabilježena na Tajvanu (39). U usporedbi s ovim, godišnja incidencija liječenih terminalnih bolesnika prema Europskom udruženju za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, ERA-EDTA (engl. *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry, ERA-EDTA*) je oko 116 bolesnika/milijun stanovnika (40).

Redukcija ili odsutnost bubrežne funkcije rezultiraju maladaptivnim mehanizmima ključnima za KVB poput retencije izvanstanične tekućine, hipertenzije, anemije, poremećaja mineralno-koštanog metabolizma u KBB-i (engl. *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder, CKD-MBD*), dislipidemije i proteinsko-energijske malnutricije (41). Uremijski bolesnici učestalo paralelno imaju inapetenciju, mučninu i poremećaj svijesti, a rjeđe i znakove teškog uremijskog sindroma poput perikarditisa (42).

Ukupna prognoza neliječenog zatajenja bubrega ostaje vrlo loša. Precizna procjena smrtnosti nije dostupna jer međunarodni registri ne uključuju pojedince koji ne primaju nadomjesnu bubrežnu terapiju (43). Među bolesnicima na dijalizi KVB-i su odgovorne su za više od 40% smrti s hipervolemijom i hipertenzijom kao ključnim prediktorima (44).

1.2. Hemodijaliza (HD)

Hemodijaliza je metoda uklanjanja viška vode, elektrolita i toksina iz krvi koja se temelji na fizikalnim principima difuzije, ultrafiltracije, konvekcije i adsorpcije od strane membrana za dijalizu (45). Na globalnoj razini se nadomještanjem bubrežne funkcije (engl. *renal replacement therapy, RRT*) liječi oko 3,9 milijuna ljudi od čega 69% hemodijalizom (46).

Indikacije za RRT u kroničnoj bubrežnoj bolesti su $eGFR < 12-15$ mL/min, a sigurno $eGFR < 8$ mL/min/1,73 m², hipervolemija, plućni edem, hiperkalemija ($> 6,0$ mmol/L), metabolička acidoza ($pH < 7,2$) uzrokovana KBB-i i simptomatska uremija (perikarditis, encefalopatija, krvarenje, mučnina, povraćanje, svrbež) (47).

1.2.1. Učinkovitost dijalize mjerena kinetikom ureje

Najjednostavniji način mjerenja odstranjenja ureje dijalizom je omjer (engl. *ratio*, *R*) poslijedijalizne i prijedijalizne koncentracije ureje koji se može izraziti i postocima (%) kao relativna stopa odstranjenja ureje (engl. *urea reduction ratio*, *URR*), a računa se kao $1-R$ i jedna je od primarnih mjera adekvatnosti dijalize (48).

Učinkovitost dijalize danas se prema preporukama izražava bezdimenzionalnim izrazom Kt/V (normalizirani terapijski omjer) koji uključuje volumen plazme očišćen od ureje (klirens dijalizatorom pune krvi za ureju u litrama na sat) u vremenu trajanja dijaliznog postupka u satima (Kt) podijeljen s volumenom distribucije ureje (V) u litrama (L) što je relativno blisko ukupnoj vodi u tijelu (49). Ciljni Kt/V pri mjerenju metodom jednog odjeljka (engl. *single-pool*) ili neuravnoteženi Kt/V koji se mjeri uzimanjem krvi za analizu odmah nakon dijalize za bolesnike koji su tri puta tjedno na dijalizi je 1,2 za anurične, a 1,4 za bolesnike s ostatnom bubrežnom funkcijom (engl. *residual renal function*, *RRF*) (50). Vrijednost $Kt/V < 0,9$ povezana je lošijim KV ishodima i ukupnom smrtnošću, dok kod vrijednosti $Kt/V > 1,3$ nije opaženo bolje preživljenje (51).

1.2.2. Dijalizator i ultračisti dijalizat

Koeficijent propustljivosti za vodu, KUF (engl. *the ultrafiltration coefficient*), je definiran volumenom plazme filtrirane u mililitru po satu za svaki milimetar žive transmembranskog tlaka (engl. *mL/h/mmHg TMP*, *transmembrane pressure*) i prema ovome i čišćenju velikih molekula se membrane dijalizatora dijele na niskoprotočne i visokoprotočne koje se (potonje) danas najčešće koriste za hemodijafiltraciju (HDF), kao i za visokoprotočnu dijalizu visoke učinkovitosti (engl. *online haemodiafiltration*, *OLHDF*) gdje je KUF je veći od 20 mL/sat/mmHg (52).

K_0A (engl. *mass transfer area coefficient*; *mL/min*) predstavlja maksimalni teoretski klirens dijalizatora za određenu otopljenu tvar pri neograničenom protoku krvi i dijalizne

otopine i proporcionalan je površini membrane dijalizatora do određene veličine (53). KoA za ureju je mjera efikasnosti dijalizatora za ureju i molekule slične molekularne težine pa su tako dijalizatori s KoA ureje >600-800 koriste za „visokoučinkovitu“ dijalizu iako je ovo relativan pojam jer mnogi dijalizatori u svakodnevnoj upotrebi redovito imaju KoA ureje 1200-1600 mL/min (53).

Niske razine endotoksina u dijaliznoj otopini mogu uzrokovati kronični upalni odgovor i dugoročno pridonijeti morbiditetu. Upotreba ultračistog dijalizata definiranog razinom bakterija ispod 0,1 CFU/mL (engl. *colony forming unit*) i endotoksina ispod 0,03 EU/mL je povezana s boljim nutritivnim statusom, smanjenom razinom surogatnog markera karbonilnog stresa pentozidina, sporijim gubitkom rezidualne bubrežne funkcije i manjom KV smrtnošću (54).

1.2.3. Tipovi hemodijaliznog liječenja i kardioprotektivna dijaliza

Razlikuje se nekoliko osnovnih tipova i podtipova hemodijaliznog liječenja: konvencionalna ili niskoprotlačna (KUF 4–8 mL/sat/mmHg) HD koja odstranjuje male molekule <500 Daltona (Da), visokoučinkovita HD s dijalizatorima velike površine s klirensom ureje >600 mL/min, ali i dalje malih pora odnosno ograničenog klirensa većih molekula poput β 2-mikroglobulina, visokoprotlačna HD s KUF iznad 15 mL/h/mmHg i klirensom β 2-mikroglobulina koji prelazi 20 mL/min i adsorpcijska HD (55). Visokoprotlačna dijaliza značajno smanjuje KV smrtnost, ali ne i ukupni mortalitet (56).

Hemodijafiltracija (HDF), procedura koja dodatnim fizikalnim principom konvekcije omogućava uklanjanje uremijskih toksina molekulske mase veće od 1,000 Da u usporedbi sa standardnom HD-om (difuzijom) može smanjiti KV smrtnost uslijed boljeg čišćenja „srednjih“ molekula (57).

Pojam kardioprotektivne HD-e predstavlja metode kojima je cilj umanjiti utjecaj samog postupka na daljnji razvoj uremijske upale i oksidativnog stresa, centralnih događaja u patogenezi KV bolesti (58). Jedna od naprednih metoda u ovom kontekstu je primjena već spomenute OLHDF dok se postupci s HRO (engl. *high retention onset*) membranama s kapacitetom eliminacije uremijskih toksina vel. do 45 kD-a zbog gubitka albumina trenutno koriste samo u indikacijama poput akutnog oštećenja bubrega (AOB) u sepsi (59). Pojam HDx (engl. *expanded hemodialysis*) je predložen upravo kako bi se opisala buduća upotreba

HRO membrana u svakodnevnoj kliničkoj praksi jer one proširuju poznata ograničenja permeabilnosti i selektivnosti dijaliznih membrana (60).

1.3. Evolucija uremijskih komplikacija nakon početka dijaliznog liječenja

1.3.1. Kardiovaskularne komplikacije

Bolesti KV sustava uzrokuju otprilike 50% svih smrtnih slučajeva u bolesnika na dijalizi s godišnjom stopom od 9% što je 30 puta veći relativni rizik u odnosu na opću populaciju (61). Eliminacija viška soli, vode i uremijskih toksina omogućava dobru kontrolu tlaka u preko 80% bolesnika (62). S druge strane, postupak HD-e povećava incidenciju i težinu KV komplikacija preko niza specifičnih faktora poput arteriovenske fistule (AVF), kongestivnog ZS-a, akcelerirane ateroskleroze, indukcije KV kalcifikacija uz CKD-MBD i neadekvatne doze dijalize (63).

Iznenadna srčana smrt uzrokuje 25% svih smrti na HD-i tradicionalno se definira kao smrt zbog srčanog uzroka unutar jednog sata od pojave simptoma u inače asimptomatskog bolesnika (64). Parametri na koje se bez nedvojbenih dokaza može utjecati u prevenciji fatalnih aritmija su koncentracija kalija u dijalizatu (>2.5 mmola/L), preskripcija režima dijaliznog liječenja (trajanje svakog postupka >210 minuta, $Kt/V \geq 1,2$), volumen ultrafiltracije i izbjegavanje amiodarona u kroničnom liječenju (65).

Prema USRDS-u više od 60% novih bolesnika na dijalizi ima *koronarnu arterijsku bolest*, a 17% svih smrti se pripisuje akutnom koronarnom sindromu (AKS) kao najčešćom prezentacijom (66). Nema randomiziranih studija na HD-i koje bi uspoređivale dugoročne učinke i međusobne razlike kardiokirurškog i intervencijskog pristupa u bolesnika na HD-i pa se razumnim čini postupiti prema standardiziranim smjernicama (67).

Unatoč visokoj incidenciji strukturne bolesti srca, *zatajenje srca (ZS)* se suboptimalno dijagnosticira i liječi jer akumulacija volumena između postupka HD-e i intradijalitička UF maskiraju kliničku prezentaciju (68). Iako je hipervolemija povezana sa smrtnošću, Flythe (69) je koristeći podatke iz HEMO (engl. *Haemodialysis*) studije dokazala da su stope ultrafiltracije (engl. *ultrafiltration rates, UFR*) iznad 13mL/kg/sat povezane s višom ukupnom

i KV smrtnošću u usporedbi sa stopama UF do 10 mL/kg/sat unatoč pretpostavljenom boljem liječenju kongestije (70).

Atrijska fibrilacija (AF) se dijagnosticira u 14.5% svih incidentnih bolesnika na dijalizi, i u usporedbi s bolesnicima na HD-i koji nemaju apsolutnu aritmiju značajno pridonosi razlici u smrtnosti (71). Višak rizika pripisanog AF-i u zatajenju bubrega iznosi 6 moždanih udara na 1000 bolesnika-godina (72).

Arterijska hipertenzija (AH) na dijalizi bi se optimalno trebala dijagnosticirati kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka (KMAT) u periodu između postupaka HD-e kad se smatra da je bolesnik najbliže svojoj „suhoj težini“ (73). Dijagnoza AH u bolesnika na HD-i prema kućnom dnevniku tlaka se postavlja kod prosječne vrijednosti tlaka $\geq 135/85$ mmHg tijekom 6 nedijaliznih dana, a prema KMAT-u $\geq 130/80$ mmHg ili, ako se ne može aplicirati KMAT, prema medijanu arterijskog tlaka $\geq 140/90$ mmHg u danima između dijaliza (74). Među bolesnicima sa srednjim eGFR 14.5 mL/min/1,73 m² njih 95% je imalo AH, dok je prevalencija na HD-i izrazito varijabilna, ali s dokazanim slabijim preživljenjem (75).

Patofiziološki se uz klasičnu osmotsku ekspanziju volumena, retencija natrija događa i u formi osmotski neaktivnog natrija u vezivnom tkivu i koži gdje vezan za glikozaminoglikane okida lokalnu regrutaciju makrofaga i nizvodne odgovore do proizvodnje u dijaliziranih deficitarnog VEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*) s učinkom limfogeneze i proizvodnje NO-sintaze u krvožilju, a klinički rezolucijom edema (76). Poznato je da je RAAS aktiviran i u bolesnika na HD-i dok je reninska aktivnost plazme (RAP) samo relativno povišena u odnosu na razinu ukupnog izmjenjivog natrija i time pridonosi mehanizmima hipertenzije (77). Serumski aldosteron je naoko paradoksalno obrnuti i neovisni prediktor KV smrti na HD-i što je rezultat niza zbunjujućih faktora poput upale, pothranjenosti i ekspanzije volumena (78).

Odnos između arterijskog tlaka i ukupne i KV smrtnosti u bolesnika na dijalizi je kontroverzan. Nekoliko studija je pokazalo da u rasponu sistoličkog tlaka 110-180 mmHg nisu dokazane više stope neželjenih KV događaja na HD-i ili postoji „U“ oblik krivulje između hipertenzije i KV kao i ukupne smrtnosti što je poznato kao „reverzna epidemiologija arterijske hipertenzije“ (79). Recentna analiza 24 525 bolesnika iz DOPPS studije ukazala je na to da „U“ povezanost vrijedi uglavnom za predijalizni sistolički tlak (RR < 130 mmHg ili > 160 mmHg), ali ne i dijastolički tlak gdje je viša smrtnost uočena samo kod predijaliznog dijastoličkog tlaka < 60 mmHg što sugerira dominantni utjecaj arterijske krutosti (80).

Ključne nefarmakološke mjere su paralelno smanjenje opterećenja natrijem i viškom tekućine što uključuje dobru procjenu „suhe težine“, restrikciju unosa natrija na najviše 85 mmola/dan (2 grama natrija ili 5 grama natrijevog klorida) i nekonvencionalne postupke učestale (engl. *frequent*; 6 postupaka tjedno) ili rađe noćne (engl. *nocturnal*) hemodijalize (81-83). Dosad nije dokazana superiornost ARBs ili ACEI u bolesnika na dijalizi u odnosu na druge klase antihipertenziva pa se može zaključiti da je antihipertenzivni učinak *per se*, a ne blokada RAAS-a, ključni faktor redukcije KV rizika (84).

Arterijska hipotenzija, definirana kao sistolički arterijski tlak <100 mmHg (85) može se podijeliti na kroničnu, peridijalitičku, hipotenzivni šok i hipotenziju zbog neočekivanog razloga. Osnovni uzroci kronične hipotenzije su hipovolemija zbog postojane UFR na HD-i, autonomna disfunkcija i akumulacija vazodilatatornih peptida, a regresija se postiže liječenjem KV komorbiditeta i optimizacijom postupka HD-e (86).

Uremijski perikarditis, definiran javljanjem kliničkih znakova i simptoma prije ili unutar 8 tjedana od početka liječenja dijalizom, ima nisku incidenciju radi visokoučinkovitih dijaliznih membrana, volumetrijske kontrole filtracije i konvektivnih modaliteta (87).

Faktori koji imaju ključnu ulogu u razvoju *infektivnog endokarditisa* su razmjerni broj ponovnih uspostavljanja krvožilnog pristupa, prisutnost centralnih venskih katetera, koegzistentna KVB i stečena imunodeficijencija zbog uremije (88). U usporedbi s općom populacijom, bolesnici na HD-i imaju 18 puta veći rizik razvoja bolesti s incidencijom 2-6% i visokom smrtnošću od 24-40% unatoč liječenju (89).

Valvularna bolest srca, od čega je najviša prevalencija aortne stenoze, prisutna je u do 47% bolesnika na kroničnoj HD-i što je prognostički važno radi slabijih ishoda (90). Petogodišnja stopa smrtnosti među bolesnicima s barem blagom aortalnom stenozom ili mitralnom regurgitacijom je za 50% veća u odnosu na bolesnike bez KBB-i (91). Neka su istraživanja povezala valvularnu bolest s CKD-MBD (92), dok su druge studije ukazale na važnost tradicionalnih aterogenih faktora rizika s upalom kao temeljnim procesom (93). Može se zaključiti da su aterogeni faktori rizika, CKD-MBD i sindrom malnutricije i upale najvažniji poznati čimbenici rizika valvularnih kalcifikacija u bolesnika na HD-i.

1.3.2. Anemija

Anemija (hemoglobin <130 g/L u muškaraca i <120 g/L u žena) u bolesnika na dijalizi s incidencijom do 90% značajno pridonosi HLK-e, smanjenoj koronarnoj rezervi i višoj stopi hospitalizacija (94). Najčešći razlozi su relativni nedostatak sinteze eritropoetina u peritubularnim fibroblastima, poremećaj diferencijacije prekursora eritroidne loze, deficit i slabija apsorpcija željeza, kronična upala, nekontrolirani hiperparatiroidizam, deficit folata, vitamina B12 i uremijski toksini (95).

Chiang i suradnici su pokazali kako *indoksil-sulfat* (IS), uremijski toksin vezan za proteine ima ulogu u inefektivnoj eritropoezi mehanizmom sličnim onim ovisnim o HIF-u (engl. *hypoxia inducible factor*) mehanizmima s učinkom ograničavanja transkripcije gena za eritropoetin (EPO) tijekom hipoksije (96). HIF je ključni transkripcijski faktor s fiziološkim učinkom na hipoksiju za čije otkriće su Kaelin Jr., Ratcliffe i Semenza 2019. godine dobili Nobelovu nagradu (97).

Prema KDIGO smjernicama nema potrebe započinjati terapiju eritropoetinom prije nego što Hb padne ispod 100 g/L, a zatim se savjetuje održavati razinu hemoglobina između 90-115 g/L (98). Liječenje anemije rHuEPO-om reducira parametre HLK i incidenciju ZS-a uz moguće komplikacije poput pogoršanja AH, tromboze krvožilnog pristupa, eritrocitoze i aplastične anemije (99). Reverzibilni inhibitori prolil-hidroksilaze hipoksijom induciranog faktora (engl. *hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI*) poput roksadustata predstavljaju novu grupu lijekova za liječenje nefrogene anemije (100).

1.3.3. Poremećaji koštano-mineralnog metabolizma

Mnoga opservacijska istraživanja sugeriraju ključnu važnost kalcificirajuće KVB u bolesnika na HD-i u patogenezi iznimno visokog KV pobola i smrtnosti (101). Deficijencija vitamina D i sekundarni hiperparatiroidizam (SHPT) se javljaju ranije u tijeku KBB-i dok postupak HD-e ne utječe na evoluciju ovih komplikacija koje se pogoršavaju u odsustvu adekvatnog liječenja (102). Brzo krvožilno starenje („*fast vascular aging*“) na dijalizi je termin povezan s neravnotežom osi kalcij-fosfor-PTH i upalom, vaskularnim kalcifikacijama i povišenim rizikom smrti (103).

Block i suradnici su 2013. godine objavili važnu studiju u kojoj su, umjesto poznate neovisne povezanosti kalcija, fosfora i PTH sa stopom neželjenih KV događaja, integrirano analizirali sva tri gore navedena biokemijska parametra preko kojih su bolesnike svrstavali u

fenotipove od kojih su oni s visokim kalcijem i paratiroidnim hormonom (>300 pg/mL) konzistentno imali najviši rizik smrtnog ishoda i hospitalizacije zbog KV uzroka (104).

Supresija PTH kalcitriolom i drugim analogima vitamina D je dugo centralni dio liječenja SHPT radi dobrih biokemijskih ishoda, ali bez jasne KV koristi prema surogatnim pokazateljima (105). Paratiroidektomija je indicirana samo u bolesnika s teškim refraktornim hiperparatiroidizmom (106). „High -flux“ dijalizatori i upotreba HDF mogu skromno povećati odstranjivanje fosfora pa ukupni tjedni broj sati proveden na HD-i ostaje najvažniji čimbenik kumulativne eliminacije (107). Niske predijalizne vrijednosti fosfora su uglavnom znak proteinsko-energijskog gubitka i osobito u kombinaciji s hipoalbuminemijom povezane su sa slabijim preživljenjem (108). Kod bolesnika kojima je potreban vezač fosfora uz integraciju svih komponenti CKD-MBD u odlučivanju treba dominantno koristiti nekalcijske vezače fosfora poput sevelamer karbonata, lantan karbonata i saharoželjezovog (III) oksihidroksida (109).

1.3.4. Sindrom bubrežne pothranjenosti i alati nutritivne procjene

Pokušaji poboljšanja ishoda usmjeravanjem na tradicionalne faktore KV rizika ili na tehniku dijaliznog liječenja su u velikoj mjeri bili neuspješni (110). Upravo zato je bio potreban pomak paradigme. Proteinsko-energijska malnutricija i upala, dva usporedna stanja koja rezultiraju tzv. kaheksijom bubrežne bolesti, („*cachexia in slow motion*“) zadnjih se godina istražuju kao ključni čimbenici pogoršanja aterosklerotske KV bolesti i slabog kratkoročnog preživljenja u bolesnika na dijalizi (111).

Procjena utjecaja uhranjenosti na tvrde kliničke ishode dugo je bila otežana zbog neujednačenih definicija. Panel stručnjaka Međunarodnog društva za prehranu i metabolizam kroničnih bubrežnih bolesnika (engl. *International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISRNM*) 2006.godine je u svakodnevni klinički rad uveo pojam proteinsko-energijskog gubitka (engl. *protein-energy wasting, PEW*) i kaheksije (112). Proteinsko-energijski gubitak je sindrom definiran deplecijom zaliha proteina i energije s ili bez gubitka masnog tkiva (113). Kaheksija se odnosi na često refraktornu formu pothranjenosti u kroničnim bolestima povezanu s fiziološkim, metaboličkim i imunološkim poremećajima (114).

U bolesnika na HD-i redukcija nemasne tjelesne težine nije uzrokovana samo slabijim unosom hranjivih tvari nego temeljnim nespecifičnim upalnim procesom, interkurentnim bolestima, gubitkom nutrijenata u dijalizatu, acidemijom, inzulinskom rezistencijom i

hiperparatiroidizmom (115). Relativan doprinos malnutricije i upale u ukupnoj smrtnosti nije jasan jer dijele mnoge iste čimbenike poput promicanja ozljede endotela, hipoalbuminemije, niskih vrijednosti prealbumina i indeksa tjelesne mase (116).

Američke kliničke smjernice za prehranu u bolesnika na kroničnoj dijalizi predlažu praćenje nutritivnog statusa probirnim alatima koji uključuju anamnestičke podatke, antropometrijske i biokemijske pokazatelje (117), a prikazane su u **Tablici 1**.

Tablica 1. Sistematska klasifikacija alata nutritivnog i upalnog probira za evaluaciju proteinsko-energijske pothranjenosti u bolesnika na kroničnoj dijalizi

Unos hrane
Direktni: anamneza i dnevnik prehrane, nutritivni upitnici i ljestvice *
Indirektni: proteinski ekvivalent pojave dušika u urinu, nPNA (nPCR) *
Tjelesni sastav
Mjere procjene težine: ITM, težina za visinu, nemasna tjelesna masa bez edema *
Antropometrija kože i mišićja: kožni nabor, mišićna masa ekstremiteta *
Ukupni elementi u tijelu: ukupni kalij
Metode temeljene na rasapu energije: DEXA, BIA, NIR *, ukupni dušik u tijelu
Sustavi bodovanja
Konvencionalna kvalitativna SGA skala i modifikacije: DMS, MIS
Drugi sustavi: HPNI, ostali (Wolfson i sur ¹⁵⁹ , Merkus i sur ¹⁸⁸ , Merckman i sur ¹⁵⁴)
Laboratorijski parametri
Visceralni proteini (negativni reaktanti akutne faze): albumin, prealbumin, transferin *
Lipidi: ukupni kolesterol, trigliceridi, ostali lipoproteini *
Somatski proteini i surogati dušika: ureja, kreatinin
Faktori rasta: IGF-1, leptin
Periferna krvna slika: limfociti

* Alati koji kvantificiraju i upalno stanje

Kratice: nPNA, normalised protein equivalent of nitrogen appearance; nPCR, normalised protein catabolic rate; ITM, indeks tjelesne mase; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; BIA, bioelectrical impedance analysis; NIR, near-infra red interactance; SGA, subjective global assessment; DMS, dialysis malnutrition score, MIS, malnutrition inflammation score; HPNI, Haemodialysis Prognostic Nutritional Index; IGF-1, insulin-like growth factor-1

Prilagođena prema Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W i sur. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020;76:1-107.

Najvažnije ljestvice kojima se procjenjuje status uhranjenosti u bolesnika na HD-i su subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa, SGA (engl. *Subjective Global Assessment*) (118), modificirana SGA ljestvica za bolesnike na dijalizi (119) ili DMS (engl. *Dialysis Malnutrition Score*; **privitak 1**) i zbroj pothranjenosti i upale ili MIS (engl. *Malnutrition Inflammation Score*; **privitak 2**) koji je dosad napratičniji cjeloviti nutritivni alat jer je jasna mjera malnutricije (kreatinin, albumin, CRP, transferin), upale (CRP, albumin) i anemije (hematokrit) kao i jednogodišnjeg rizika bolničkog liječenja i petogodišnjeg preživljenja u bolesnika na HD-i (120,121).

Antropometrijski parametri koji se najčešće rabe su tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index, BMI*), udio masnog tkiva, opseg i promjer nadlaktice (122). Opseg nadlaktice manji za više od 10% u usporedbi s 50. percentilom referentne populacije kao i BMI < 23 kg/m² smatraju se jednim od kriterija za prisustvo proteinsko-energijske pothranjenosti (PEP) (123). Albumin (već kod < 40 g/L) i prealbumin ključni su biokemijski pokazatelji PEP-a i pretkazatelji smrtnog ishoda u bolesnika na HD-i (124).

Preporuke za prehranu u uznapredovaloj KBB-i predstavljaju dilemu jer povećanje energijskog unosa znači i konkomitantnu ingestiju kalija i fosfora. Unos energije za prosječnog bolesnika na dijalizi bi trebao biti 35-38 kcal/kg/dan, proteina 1,2-1,4 grama po kilogramu tjelesne težine, a maksimalni unos fosfora na HD-i 10-12 mg/gramu proteina (125).

1.3.5. Poremećaj metabolizma lipoproteina i ugljikohidrata

Konstelacija oksidativnog stresa, upale i dislipidemije predstavlja gotovo konstatno obilježje zatajenja bubrega i odgovorna je za ubranu aterosklerozu i preuranjenu smrt (126). Akumulacija oksidaciji sklonog *VLDL-a* (engl. *very-low density lipoprotein*) i ostataka hilomikrona odnosno malih frakcija *LDL-a* (engl. *low-density lipoprotein*) i abnormalna molekularna struktura *LDL-a* uslijed oksidativnog stresa i upale (engl. *oxidized LDL, OxLDL*) dovode do ulaska ovih molekula u makrofage arterijskog zida i formiranja pjenušavih stanica što predstavlja centralni događaj u formiranju aterosklerotskog plaka (127). Svi ovi poremećaji direktno dovode do pothranjenosti i slabosti i predstavljaju integralni dio sindroma malnutricije, upale i ateroskleroze (128).

Relevantne studije su pokazale da statini ne prave značajnu razliku u odnosu na placebo u smanjenju ukupne ili KV smrtnosti u bolesnika na dijalizi (129). Ključne mjere tako

i dalje ostaju adekvatna prehrana i fizička aktivnost, duži ili učestaliji postupak HD-e, upotreba ultračistog dijalizata, biokompatibilnog dijalizatora i arteriovenskih fistula (130).

Intolerancija glukoze i periferna rezistencija na inzulin regrediraju nakon početka liječenja HD-om i eliminacije uremijskih toksina (131). Iako se na HD-i normalizira poluvijek eliminacije inzulina, kod dijabetičara je i dalje povišen rizik hipoglikemije u bolesnika s teškim sekundarnim hiperparatiroidizmom ili pothranjenošću (132). Dijabetičari na HD-i imaju višu stopu KV komplikacija poput asimptomatske CAD, intradijalitičke hipotenzije i dijastoličke disfunkcije pa vrlo teško dosežu *suhu tjelesnu težinu* (133). Malnutricija je učestala zbog autonomne neuropatije i gastropareze, dok kongestivno ZS-a pogoršava simptomatologiju zbog intestinalne malapsorpcije (134).

1.3.6. Imunološke komplikacije

Zbog sniženog staničnog i humoralnog imunološkog odgovora infekcije su drugi po redu uzrok smrti u dijaliziranih (135). Interakcija krvi i membrane dijalizatora dovodi do aktivacije šire, ali i specifične grupe protutijela poput onih na dijelove membrane (npr. etilen oksid) kao i T-limfocita i konsekutivno povišene razine stanica koje predočuju antigen i interleukina-2 (IL-2) što perpetuira upalu, pogoršava PEP i povećava infektivni rizik (136). Monociti luče proinflammatorne citokine IL-1 β , IL-6 i TNF- α , dok aktivacija neutrofila dovodi do disfunkcije eritrocita, tromobocita, nakupljanja kisikovih radikala i produkata lipidne peroksidacije (137). Konačno, oksidativni i upalni mehanizmi dovode do KVB-i i prethodno spomenutog preuranjenog starenja.

1.3.7. Gubitak rezidualne bubrežne funkcije

Maiorca i suradnici su 1995. godine prvi put ukazali na povezanost ostatne bubrežne funkcije (engl. *residual renal function, RRF*) i preživljenja u bolesnika na dijalizi (138). Dijabetička nefropatija i kronično ZS-a su snažni pretkazatelji ubrzanog gubitka RRF u bolesnika na HD-i (139). RRF doprinosi boljem klirensu malih molekula i ravnoteži tekućina i ima ključni utjecaj na kontrolu fosfora i klirens „srednjih molekula“, a time i kontrolu anemije, upale i pothranjenost (140). Zbog obrnute povezanosti s HLK-e i KV kalcifikacijama RRF je važan prediktor ukupne i KV smrtnosti (141).

1.4. Kardiometabolički kontinuum u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Godišnja stopa smrtnosti zbog KVB-i u bolesnika na HD-i je otprilike 9%, što je 10-20 puta više nego u općoj populaciji (142). Lindner i suradnici su još 1974. godine prvi izvijestili o značajnom opterećenju KV bolestima u KBB-i (143), dok je Degoulett 1982. godine (144) pisao o naoko paradoksalnim rezultatima koji su govorili u prilog boljem preživljenju bolesnika na HD-i s hiperkolesterolemijom (145).

Poznato je da je aterosklerotski proces ubrzan u bolesnika s KBB-i, a kalcifikacija koronarnih arterija na HD-i progresivna i u mladih bolesnika (146). Uzroci CAD, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti su multifaktorijalni s ključnim doprinosom tradicionalnih KV faktora pa se činilo da su, samo u većem obimu, primjenjivi i na HD-i (147). Ipak, već je presječna studija Cheunga i suradnika provedena na 936 bolesnika iz HEMO (engl. *Hemodialysis*) studije pokazala da su neki od tradicionalnih KV faktora poput šećerne bolesti očekivano snažno povezani s KV bolestima na HD-i, dok nije pronađena povezanost CAD s ukupnim kolesterolom i sistoličkim krvnim tlakom (148). Predviđena niža incidencija u kontrastu s opserviranom visokom incidencijom CAD u bolesnika na HD-i implicira da se visoki KV mortalitet i morbiditet ne mogu objasniti dodatnim opterećenjem tradicionalnim KV faktorima rizika (149).

Endotelna disfunkcija prethodi kliničkim manifestacijama ateroskleroze pa se danas testiranje endotelne odgovora na acetilkolin, FBF (engl. *forearm blood flow*) ili promjena protoka u brahijalnoj arteriji, FMD (engl. *flow mediated dilatation*) koriste kao prediktori KV rizika (150). Endotelne stanice reagiraju na mehanički podražaj uzrokovan promjenama tlaka i protoka te na brojne vazoaktivne tvari poput acetilkolina i bradikinina koji dovode do stvaranja dušikovoga monoksida (NO) i posljedične vazodilatacije (151). NO se sintetizira konverzijom aminokiseline L-arginina u L-citrulin uz pomoć enzima endotelne NO-sintetaze (eNOS) koja je konstitucijski prisutna u endotelu (152). Visoka koncentracija asimetričnog dimetil-arginina (ADMA), potentnog inhibitora eNOS, dijelom može objasniti veću stopu KV smrtnosti u dijaliziranih (153). Važni čimbenici endotelne disfunkcije su i oksidirani lipoproteini (ox-LDL), interleukin 1 (IL-1), tumorski faktor nekroze α (TNF α), C reaktivni protein (CRP), uremijski toksini u užem smislu poput endogenih inhibitora eNOS, reaktivnih oblika kisika (engl. *reactive oxygen species*, ROS), produkata uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products*, AGEs), fosfata i FGF-23 kao i subnormalne razine faktora koji štite vaskularni endotel poput Klotho i vitamina D (154). Studija DOPPS (engl. *The prospective Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) je pokazala da *on line*

HDF smanjuje smrtnost u odnosu na ostale metode dijalize direktnim učinkom na čimbenike endotelne disfunkcije i indirektnim učinkom na upalni odgovor i procese oksidativnog stresa koji rezultiraju oštećenjem endotela i ubrzanim nastajanjem aterosklerotskog plaka (155).

Debljina, hiperkolesterolemija, azotemija i AH su ključni čimbenici rizika za ishemijsku bolest srca u općoj populaciji, dok su na HD-i upravo snižen BMI, hipokolesterolemija i hipotenzija snažno povezani s lošim CV ishodima što se naziva, „reverznom epidemiologijom“ ili „paradoksom rizičnih faktora“ (156). S obzirom da principi patofiziologije krvožilja nisu ništa drukčiji u bolesnika sa zatajenjem bubrega očito se radi o ključnom utjecaju superpozicije netradicionalnih na klasične „*framinghamske*“ faktore KV rizika (157) navedene u **Tablici 2**.

Tablica 2. Tradicionalni i netradicionalni („uremijski“) pretkazatelji kardiovaskularnog rizika

TRADICIONALNI ČIMBENICI	NETRADICIONALNI ČIMBENICI
Životna dob i muški spol	Albuminurija
Arterijska hipertenzija	Doza dijalize
Dislipidemija	Bioinkompatibilni dijalizat
Šećerna bolest	Anemija
Pušenje	Poremećaj metabolizma minerala
Fizička neaktivnost i debljina	Hiperhidracija i intradijalitička hipotenzija
Menopauza	Neravnoteža elektrolita
Obiteljska anamneza KVB-i	Upala i oksidativni stres
Hipertrofija lijeve klijetke	Pothranjenost
	Trombogeni čimbenici
	Poremećaji spavanja
	Endotelna disfunkcija

Kratice: KVB, kardiovaskularna bolest

Prilagođeno prema: Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:117-31 i Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl. 7:2-9.

1.4.1. Tradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika

U bolesnika na HD-i *starija dob* nosi KV rizik sličan onome u općoj populaciji (158). Prevalencija bolesnika na HD-i starijih od 65 godina je 31-35%, a starija dob je, ukupno gledajući, snažnije povezana s KV bolestima u odsutnosti šećerne bolesti (159).

Malo je istraživanja usmjerenih na *spolnu razliku* u KV ishodima u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Podaci iz ERA-EDTA (160) registra pokazali su da muškarci imali veći rizik KV smrti kroz sve stadije KBB-i. Ipak, druga populacijska istraživanja su pokazala da je omjer hazarda (engl. *hazard ratio, HR*) za smrtnost od infarkta miokarda u KBB-i viši u žena nego muškaraca (161), dok je u metaanalizi Nitscha i suradnika nagib krivulje koja povezuje KV smrtnost i eGFR rastao mnogo više u žena paralelno s padom eGFR (162).

U kontekstu *rasnih razlika* na razini opće populacije Afroamerikanci u odnosu na bjelačku populaciju imaju veću KV smrtnost dok je na HD-i u dokazana manja KV i smrtnost zbog svih uzroka u crnačkoj populaciji sa zatajenjem bubrega (163). Razlozi ovog paradoksa ostaju nepoznati, ali je moguće da se, između ostalog, radi o otklonu zbog nejednakog preživljenja u kontekstu npr. genetski determinirane prednosti kod ponavljanih ishemijskih ozljeda miokarda i izraženijoj „reverznoj epidemiologiji“ tradicionalnih KV faktora rizika poput AH i hiperlipidemije (164).

Prevalencija *hipertenzije* u bolesnika na HD-i je 75,8%-96%, ali čak 70% bolesnika ima nekontroliranu bolest (165). Više je istraživanja ukazalo na povezanost AH s povišenom smrtnošću u bolesnika na dijalizi i utjecalo je na to da se istraživači usmjere na predijaliznu hipertenziju (RR>160 mmHg) kao jednog od indikatora kvalitete skrbi (166). Ipak, iako je hipertenzija na HD-i tradicionalno slabo kontrolirana, nije dokazana kao primarni čimbenik ukupnog preživljenja. Primjer su podaci iz francuskog grada Tassina s bolesnicima na noćnoj HD-i koji pokazuju da je doprinos boljeg preživljenja povezanog s kontrolom AH-e ograničen konkomitantnim povoljnim čimbenicima poput dužeg trajanja HD-e i euvolemije, a hipotenzija se u ove specifične grupe bolesnika ne može smatrati posljedicom ZS-a nego postizanja željenog hemodinamskog stanja (167). Također, sva recentna istraživanja u bolesnika na dijalizi naglašavaju vezu između hipotenzije i slabijeg preživljenja, što se može shvatiti kao refleksija bolesti poput kroničnog ZS-a uz često dodatno opterećenje subkliničkim čimbenicima rizika poput hipoalbuminemije i autonomne neuropatije (168).

Zaključno, hipertenzija je povezana s višom stopom smrtnosti, a važnost liječenja je dokazana u više studija s naglaskom na smanjenje KV događaja (169).

Krivulja povezanost između ukupnog kolesterola, non-HDL kolesterola (*dislipidemija*) i smrtnosti u dijaliziranih je „U“ oblika što je vjerovatno refleksija zbunjujućeg učinka malnutricije i upale (170). Ono što je neobično jest da su vrijednosti kolesterola koje su normalne u općoj populaciji (3,8-5,1 mmola/l) i dalje na HD-i povezane s malnutricijom (171). U prospektivnim i presječnim studijama je, iako nekonzistentno, u bolesnika na HD-i utvrđena povezanost između viših vrijednosti lipoproteina a, Lp(a) i KVB-i (172). Prevalencija hipertrigliceridemije je osobito visoka (38%) u bolesnika na HD-i, ali uloga kao rizičnog faktora za aterosklerotske KVB-i ostaje nejasna (173). Iako nema dokazane povezanosti između serumskih lipida i razvoja KVB-i, terapija dislipidemije na HD-i ostaje središnji dio liječenja, posebno za podgrupu bolesnika s LDL-kolesterolom >3,71 mmola/l (174). Može se zaključiti da je lipooksidativni stres u bolesnika s KBB-i izražen značajnije nego u općoj populaciji, ali utjecaj na kliničke ishode u hemodijaliziranih treba još istražiti.

Procjenjuje se da otprilike 20-40% dijabetičara (dominantno *šećerna bolest tipa 2*) ima KBB, a mjereno albuminurijom i/ili padom GFR unutar 15 godina od dijagnoze (175). Kontrola glikemije direktno korelira s razvojem dijabetičke bolesti bubrega i brzinom progresije u 5. stadij KBB-i (176). Bolesnici na HD-i s dijabetičkom nefropatijom kao primarnom dijagnozom ima najvišu prevalenciju aterosklerotske KVB-i što rezultira i slabijim preživljenjem (177).

Razina serumskih urata na HD-i također podliježe reverznoj epidemiologiji (178). Mehanizam nije poznat, ali je moguće da se radi o pozitivnoj povratnoj sprezi između uricemije i nutritivnog statusa i antioksidativom učinku preko odstranjivanja slobodnih radikala (179).

Prema metaanalizi Liebmana i suradnika *pušenje* nosi 49% veći relativni rizik ukupne, ali ne i KV smrtnosti u dijaliziranih (180), dok podaci Foleya i suradnika pokazuju veću incidenciju ZS-a i periferne arterijske bolesti, ali ne i KV smrtnosti u pušača na HD-i u odnosu na cjeloživotne nepušače (181).

Degoulet i suradnici (182) su 1982. godine prvi na kohorti mlađih bolesnika izvijestili o povezanosti manje ukupne smrtnosti s porastom *indeksa tjelesne mase* (ITM ili Queteletov indeks). Studijom DOPPS autori su (183) prospektivnim praćenjem 9714 bolesnika na dijalizi dokazali nižu relativnu smrtnost u usporedbi s ITM 23-24,9 kg/m² za one s prekomjernom težinom (ITM 25-29,9 kg/m²), blago pretile (ITM 30-34,9 kg/m²) i umjereno pretile (ITM 35-39,9 kg/m²), vjerovatno zbog boljeg nutritivnog statusa. Postojala je, također, dobrobit u preživljenju kod „zdravijih“ hemodijaliziranih bolesnika s prekomjernom težinom (25-29,9 kg/m²) suprotno prvotnoj hipotezi da reverzna epidemiologija na HD-i nije prisutna kod bolesnika bez značajnijih komorbiditeta (184). Leptin, poznati „inhibitor apetita“ u bolesnika na HD-i se pokazao negativnim reaktantom akutne faze, a više vrijednosti leptina su poboljšale parametre nutritivnog statusa na HD-i u skladu s reverznom epidemiologijom (185).

Tentori i suradnici su 2010. godine analizom 20 920 bolesnika iz studije DOPPS izvijestili da je samo 47% hemodijaliziranih bilo redovito fizički aktivno (barem 30 minuta 3 puta tjedno) (186). *Fizička inaktivnost* (<60 minuta dnevno) uz sarkopeniju i manjak fizičkog kapaciteta i motivacije za kretanjem u KBB-i dio je tzv. „trijade inaktivnosti u odraslih“ (187).

Hipertrofija lijeve klijetke, inverzno povezana s bubrežnom funkcijom, prevalentna u 70% bolesnika na dijalizi, ključna je determinanta uremijske kardiomiopatije i neovisni pretkazatelj rizika za aritmije, iznenadnu srčanu smrt, ZS-a i ishemiju miokarda (188). Patofiziološki supstrat su joj hipertenzija i hipervolemija uz netradicionalne čimbenike KV rizika poput hiperfosfatemije, bubrežne pothranjenosti i povišene razine endogenih srčanih glikozida (189). Levin i suradnici su pokazali da je prevalencija HLK-e mjerena ehokardiografijom inverzno povezana s bubrežnom funkcijom s prisutnošću u 27%, 31% i 45% bolesnika s klirensom kreatinina >50 mL/min, 25-50 mL/min odnosno <25 mL/min (190) što je u kontrastu s općom populacijom (191) gdje sonografske kriterije ima manje od 20% bolesnika. Intenzivniji režimi nadomještanja bubrežne funkcije poput noćturnalne HD-e, dnevne kućne HD-e i peritonejske dijalize prema opservacijskim istraživanjima imaju učinak regresije HLK-e (8-10%) i smanjenja KV smrtnosti (192).

1.4.2. Netradicionalni čimbenici kardiovaskularnog rizika

Studije provedene u Europi pokazuju serološke dokaze upalnog odgovora u 30-50% bolesnika na HD-i (193). Il-6 je prediktor hipokolesterolemije, pothranjenosti i smrtnosti na HD-i (194). Kronična infuzija IL-1 α (kahektina) uzrokuje anoreksiju i brzi gubitak proteinskih rezervi (195). Povišene razine CRP-a, pentraksina-3 (engl. *pentraxin-3*, *PTX-3*), Il-6 i topivih adhezijskih molekula poput intracelularne adhezijske molekule-1 (engl. *intracellular adhesion molecule-1*, *ICAM-1*) povezane su sa KV bolestima u bolesnika na dijalizi (196). Uremijska upala katalizator je katabolizma proteina, endotelne disfunkcije i kalcifikacije krvožilja čime pogoršava učinke aterogeneze i KV pobol (197), a uzroci su prikazani u **Tablici 3**.

Tablica 3. Potencijalni uzroci uremijske upale

Kronično zatajenje bubrega
Smanjeni bubrežni klirens citokina
Smanjeni bubrežni klirens produkata uznapredovale glikacije, AGEs
Kronično zatajenje srca
Ateroskleroza (per se)
Različite upalne bolesti
Neprepoznate perzistentne infekcije, npr. C.Pneumoniae, H.pylori, TBC, gingivitis
Dodatni čimbenici povezani s hemodijalizom
Infekcija arteriovenskog (AV) grafta, AV fistule ili centralnog venskog katetera
Bioinkompatibilnost dijalizne membrane
Aktivacija komplementa C3a, C5a i CD 14 receptora s nizvodnim pojačavanjem upale
Izloženost endotoksinima i upalnim citokinima iz dijalizata, npr. povratnom filtracijom
Dodatni čimbenici povezani s peritonejskom dijalizom
Peritonitis
Pristup peritonejskoj šupljini (koža i potkožje /izlazište, tunel)

Kratice: TBC, tuberkuloza; CD, cluster of differentiation

Prilagođeno prema: Stenvinkel P. i suradnici. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2001;19:143-51. i Kalantar-Zadeh K, Ikizler P, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-81.

Malo je kliničkih biomarkera specifično i osjetljivo za detekciju inicijalnog bubrežnog oštećenja i rizika pogoršanja KBB-i pa su do danas najbolji parametar ostali *albuminurija* i *proteinurija* (198), klinička praksa u nefrologiji već dva stoljeća od pionirskih radova Hermanna Senatora (199). Centralna patofiziološka uloga u nastanku albuminurije krije se u oštećenju glomerularnog endotela s disfunkcijom endotelnog glikokaliksa kao ranim događajem (200). Minimalna albuminurija ili $ACR > 3 \text{ mg/mmol}$ (engl. *albumine to creatinine ratio*, *ACR*) i proteinurija ili *PCR* (engl. *protein to creatinin ratio*, *PCR*) $> 15 \text{ mg/mmol}$ ili P1 prema KDIGO smjernicama su važni rani znakovi KBB-i i snažni pretkazatelji KV smrtnosti u skupinama visokog rizika (201). U bolesnika na HD-i s održanom rezidualnom bubrežnom funkcijom albuminurija kao biomarker endotelne disfunkcije predstavlja važan netradicionalni čimbenik KV rizika (202).

Neke studije sugeriraju povezanost *visokog homocisteina* s KV ishodima u terminalnih bubrežnih bolesnika (203). Kalantar-Zadeh i suradnici su 2002. god na uzorku od 368 bolesnika na HD-i pronašli značajnu pozitivnu povezanost između serumskog homocisteina i albumina pa bi se na temelju ovih spoznaja serumski homocistein mogao smatrati upalnim i/ili nutritivnim biomarkerom i dijelom obrnute epidemiologije (156). Ipak, čak i studije koje govore u prilog inverznog odnosa serumskog homocisteina i KV smrtnosti potvrđuju višu vrijednost homocisteina u odnosu na opću populaciju (204).

Hipervolemija je povezana s HLK-e, neaterosklerotskim lezijama krvožilja, hipertrofijom velikih provodičnih arterija, okluzivnom aterosklerozom manjih krvnih žila i slabijim preživljenjem (205). Prema analizi volumnog statusa metodom bioelektrične impedancije hipervolumni bolesnici imaju nižu razinu prealbumina i postotak masnog tkiva što upućuje na PEP pa bi to moglo objasniti povišenu KV smrtnost u ovoj podskupini (206).

Katabolički učinci *metaboličke acidoze* rezultat su povišene aktivnosti o adenozin trifosfatu (ATP) ovisnog ubikvitin proteasoma i dehidrogenaze ketokiselina razgranatog lanca (engl. *branched-chain keto acid dehydrogenase*, *BCKAD*) koji utječu na katabolizam razgranatih aminokiselina poput leucina, izoleucina i valina (207). Mnoge epidemiološke studije u bolesnika na dijalizi su pokazale naoko paradoksalni odnos između metaboličke acidoze i boljeg nutritivnog statusa što se može objasniti većim unosom aminokiselina mjerenim nPNA (engl. *normalized protein nitrogen appearance*) (208).

Poremećaji u mineralnom metabolizmu u KBB-i imaju ključnu ulogu u nastanku *kalcifikacija krvnih žila*. Dvije su vrste vaskularnih klasifikacija: uglavnom neupalna kalcifikacija medije (Monckebergova skleroza) povezana sa trajanjem HD-e, mineralnom neravnotežom i hiperglikemijom, i ubrzana kalcifikacija intimalnog plaka kao završni stupanj klasične ateroskleroze (209). Srčane kalcifikacije predominantno zahvaćaju aortalni zalistak (210). Četvrta, rijetka forma vaskularnih kalcifikacija je kalcificirajuća uremijska arteriolopatija ili kalcifikacija (211). Hiperkalcemija i hiperfosfatemija uz dizregulaciju PTH-a i FGF-23 (engl. *fibroblast growth factor-23*) promotori su mineralizacije glatkomišičnih stanica krvnih žila (212). Kalcifikacije i ukrućenje krvnih žila kao dvije vrlo bliske vaskularne patologije povezane su s visokim tlakom pulsa i kao rezultat imaju HLK-e (213) s konačnim sistoličkim i/ili dijastoličkim zatajenjem srca i konsektivnim aritmijama koje predstavljaju rizik za iznenadnu srčanu smrt (214).

Apneja u snu nalazi se prema polisomnografskim kriterijima u 70-80% bolesnika na dijalizi, a opstruktivna apneja je povezana s depresijom, hipertenzijom i povišenom KV smrtnošću (215). Uz standardno liječenje smatra se da noćna hemodijaliza (NHD) agresivnije eliminira uremijske toksine, potpomaže boljoj kvaliteti sna, pridonosi smanjivanju prosječnog srčanog pulsa kao i učestalosti apneja i hipoksemija (216).

Anemija je rizični faktor za razvoj de novo ili rekurentnog ZS-a kao i KV smrt (217) i jedan od ključnih čimbenika rizika za razvoj uremijske kardiomiopatije (218). Visoki je feritin na HD-i povezan s težom i refraktornom anemijom što može biti posljedica slabijeg odgovora na eritropoetin zbog uremijske malnutricije, ateroskleroze i uloge feritina kao reaktanta akutne upalne faze (219).

Uremijski toksini pripadaju trima različitim grupama: malim vodotopivim molekulama ($MW \leq 0,5$ kDa) poput ureje i kreatinina, molekulama uglavnom male molekularne mase snažno vezanima za proteine (engl. *protein-bound uremic toxins, PBUTs*) poput fenola i indola i srednjim molekulama ($\geq 0,5-60$ kDa) poput IL-6, IL1 β , PTH-a, TNF- α i β 2-mikroglobulina (220,221). Brojni ekstracelularni signalni proteini srednje molekularne težine se zadržavaju u terminalnoj uremiji i smatraju se upalnim medijatorima (221). Prema recentnoj klasifikaciji srednje molekule koje uključuju citokine i ostale medijatore upale čine do 25% uremijskih toksina (222). Prema studiji DOPPS zabilježena je 35% manja smrtnost bolesnika liječenih *on line* HDF u odnosu na ostale dijalitičke metode (223). Neki od

čimbenika kojima OLHDF utječe na smanjenje smrtnosti su bolje uklanjanje uremijskih toksina i redukcija parametara oksidativnog stresa (224). Na primjer, Munoz i suradnici (225) su dokazali da liječenje OLHDF-om reducira serumsku razinu β_2 -mikroglobulina za 66,4% i za 31% povećava dozu isporučene dijalize (Kt/V).

Oksidativni stres (OS) je vrsta oštećenja tkiva nastalog uslijed narušene homeostaze staničnih oksidacijsko-redukcijskih kemijskih reakcija u smjeru prekomjernog stvaranja slobodnih radikala i nedostatnih mehanizama antioksidativne obrane (226). Najvažnije skupine su slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen species, ROS*) i dušika (engl. *reactive nitrogen species, RNS*) (227). Oksidativni stres je etabliran kao važan netradicionalni čimbenik rizika upale, ateroskleroze, šećerne bolesti i progresije KBB-i mogao bi barem dijelom objasniti težak teret KV oboljenja i povišeni rizik smrti u bolesnika na HD-i (228) Witko je sa suradnicima (229) među prvima izolirala markere oksidacije proteina rezistentne na proteolizu u uremičnih bolesnika, nazvane produktima uznapredovale oksidacije proteina (engl. *advanced oxidation products, AOPs*) u analogiji s produktima uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products, AGEs*) zbog homolognih karakteristika. Snažna povezanost između reakcija oksidacije i glikacije koje zajedno dovode do formiranja AGEs temelj su koncepta karbonilnog stresa(230) Peroksidacijom lipida nastaju relativno stabilni produkti kao aldehidi, akrolein, malonildialdehid (MDA) ili tiobarbituratski reaktivni spojevi (TBARS) kao i krajnji produkti lipidne oksidacije (engl. *advanced lipid oxidation end products, ALEs*) (231).

Hemodijaliza je povezana s prekomjernom razinom oksidativnog stresa uz manjak ključnih komponenti antioksidativnog sustava poput vitamina C, smanjene intracelularne razine vitamina E i selena odnosno selenoproteina glutation peroksidaze (GSH-Px) (232). Postoji više čimbenika povezanih sa postupkom HD-e za koje se implicira značaj u patogenezi oksidativnog stresa, a jedan od najvažnijih su membrana dijalizatora, sistemska antikoagulacija, vrsta dijalize, dijalizat, anemija i krvožilni pristup (233). Nekoliko je kliničkih studija dovelo u vezu oksidativni stres i upalu u bolesnika na HD-i (234). Postoji mnoštvo dokaza da hemodijafiltracija (HDF) s online regeneracijom ultrafiltrata smanjuje oksidativni stres i upalu što se pripisuje kumulativnom učinku biokompatibilnih dijalizatora, ultračistog dijalizata, značajnijem utjecaju na hemodinamsku stabilnost i anemiju i boljem klirensu cirkulirajućih toksina velike molekularne mase poput upalnih medijatora i homocisteina (235).

Proteinsko-energijska pothranjenost definirana gubitkom mišićne mase i kalorijskih zaliha organizma visoko je prevalentna komplikacija KBB-i i uz KVB na ključan način doprinosi visokoj godišnjoj smrtnosti (236), a kriteriji za dijagnozu prikazani su u **Tablici 4**.

Tablica 4. Kriteriji za dijagnozu proteinsko-energijske pothranjenosti bubrežne bolesti:

Biokemijski pokazatelji
Koncentracija serumskih <i>albumina</i> <40 g/L za bolesnike na hemodijalizi i <38 g/L za bolesnike na peritonejskoj dijalizi*
Koncentracija serumskog <i>prealbumina (transiretina)</i> <300 mg/L
Koncentracija serumskog kolesterola <2,59 mmol/L
Koncentracija serumskog transferina <200 mg/dL ili TIBC <2,46 μmol/L
Tjelesna masa
ITM <23 kg/m ²
Nenamjerni gubitak <i>suhe tjelesne težine</i> >5% kroz tri mjeseca ili >10% kroz 6 mjeseci
Postotak tjelesne masti <10%
Mišićna masa
Smanjenje mišićne mase >5% kroz tri mjeseca ili >10% kroz 6 mjeseci
Plazmatska koncentracija kreatinina †
Smanjenje opsega nadlaktice
Nenamjerno snižen unos hrane ‡
Unos proteina hranom 1,0 g/kg TT/dan
Energetski unos <25 kcal/kg TT/ dan

Najmanje tri od četiri kategorije moraju biti prisutne za dijagnozu proteinsko-energijske pothranjenosti bubrežne bolesti. Optimalno bi bilo svaki od kriterija dokumentirati u barem tri navrata s razmakom od 2-4 tjedna.

* biokemijska tehnika mjerenja albumina s bromocresol green indikatorom; nije validno ako su niže koncentracije uzrokovane većim urinarnim ili gastrointestinalnim gubitkom, bolešću jetre ili hipolipemicima.

†kreatinin je pod utjecajem mišićne mase i unosa mesa

‡ analizira se dnevnikom prehrane ili intervjuem ili se izračunava preko parametara kinetike ureje, **nPCR** ili **nPCR**

Kratice: **nPCR**, normalized protein catabolic rate; **nPNA**, normalized protein nitrogen appearance; **ITM**, indeks tjelesne mase

Prilagođeno prema D. Fouque, K. Kalantar-Zadeh, J. Kopple i suradnici. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-98.

Istraživanja koja koriste klasične mjere nutritivnog statusa ukazuju da je otprilike 18-75% bolesnika liječenih dijalizom pothranjeno (237). Etiologija ovog nutritivnog i metaboličkog poremećaja je multifaktorijalna, ali upala je vjerovatno glavni pokretač (238). Na animalnom modelu infuzija TNF- α , IL-1 i IL-6 dovodi do proteolize skeletnog mišićja (239) što je indikator ključne uloge citokina u razvoju mišićnog katabolizma (240) dok su ostali mehanizmi pokrenuti upalnim procesom redukcija anaboličke aktivnosti zbog inzulinske rezistencije i aktivacija ATP-ubikvitin ovisnog sustava proteolize (241). Sam proces HD-e također pridonosi razvoju specifične pothranjenosti kroz potenciranje upale uslijed bioinkompatibilnosti membrana, infekcije, hipervolemije i gubitka aminokiselina dijalizom što smanjuje dostupnost nutrijenata za izgradnju mišićja (242). Prosječni gubitak aminokiselina u dijalizatu po jednom tretmanu je između 6 i 12 grama (243).

Konkomitantna prisutnost PEP-i, upale i KVB-i povećava rizik od smrtnog ishoda u bolesnika na dijalizi implicirajući njihovu međusobnu interakciju (244). Stenvinkel i suradnici, koji su prvi dokazali značajnu povezanost između malnutricije, upale i ateroskleroze u bolesnika s uznapredovalom KBB-i objedinili su supstrat jednim terminom koji su nazvali *sindrom malnutricije, upale i ateroskleroze* (engl. *malnutrition, inflammation and atherosclerosis, MIA*) i kasnije će ga pozicionirati kao središnjeg (engl. *the heart of the matter*) netradicionalnog faktora KV rizika u kontekstu viška smrtnosti u bolesnika na HD-i (245). Kirushnan i suradnici (246) su prospektivno kroz dvije godine analizirali utjecaj tri međuovisne komponente MIA sindroma zasebno i u kombinaciji i njihov utjecaj na smrtnost u 100 bolesnika na HD-i srednje dobi $61 \pm 11,3$ godina. Sve tri komponentne MIA sindroma su bile prisutne u 21,5% bolesnika uz značajno višu smrtnost ove podgrupe u odnosu na ostale (45% vs. 10%, $p = 0.001$). Opservacijska, prospektivna studija de Mutsertove grupe ukazala je na ključnu ulogu dinamike hipoalbuminemije, a ne bazalnih vrijednosti albumina (247). Pad vrijednosti za 10g/L u hemodijaliziranih je bio povezan s povišenim relativnim rizikom smrti od 47% što se ne može objasniti malnutricijom preko dokazanih biokemijskih i ostalih nutritivnih mjernih alata, a time implicira kroničnu upalu kao supstrat hipoalbuminemije. U usporedbi s predijaliznim i transplantiranima, bolesnici na HD-i imaju značajniju endotelnu disfunkciju mjerenu protokom uvjetovanim dilatacijom brahijalne arterije (engl. *brachial artery flow mediated dilation, FMD %*), stupanj ateroskleroze mjerjen debljinom intime-medije karotidne arterije (engl. *carotid artery intima-media thickness, CAIMT*) i više vrijednosti CRP-a (248).

Jedan od objašnjenja nutritivnog paradoksa smanjenog KV rizika kod preuhranjenih bolesnika na HD-i je tzv. „vremenska diskrepanca“ (249). Naime, bolesnici na HD-i su ranjiva populacija u kojih MIA sindrom kratkoročno nadilazi dugoročne posljedice tradicionalnih faktora KV rizika poput debljine i arterijske hipertenzije. Upravo zato što pothranjeni bolesnici s kroničnom uremijskom upalom umiru puno brže od MIA sindroma nego što stignu razviti letalne komplikacije ateroskleroze potreban je naglasak na kratkoročne ishode (250). Temeljem dosadašnjih istraživanja može se zaključiti da u bolesnika na HD-i upalni status korelira s endotelnom disfunkcijom, pothranjenošću i stupnjem ateroskleroze. Intervencije koje za cilj imaju poboljšanje nutritivnog statusa i redukciju upalnog odgovora mogle bi biti učinkovite kao dio strategije prevencije KV oboljenja u ovih bolesnika.

1.5. Produkti uznapredovale glikacije (AGEs)

Istraživanje proteinske glikacije počelo je 1912. godine kada je francuski kemičar Louis Camille Maillard u završnoj fazi kemijskog procesa između glukoze i amino skupine proteina otkrio tamni pigment melanoidin u reakciji koja je prekursor za nastanak produkata uznapredovale glikacije, grupe strukturno različitih netopljivih i termodinamski stabilnih heterocikličkih molekula uglavnom sa svojstvima fluorescencije i križnog vezivanja izvanstaničnog matriksa (251). U početku se za Maillardovu reakciju posmeđenja smatralo da će imati značaj isključivo u biokemiji i biotehnologiji hrane iako je već sam Maillard sugerirao određenu ulogu u medicini i dijabetologiji (252).

Godine 1968. je iz krvi prvi put izoliran hemoglobin A1c (HbA1c), tzv. rani (Amadori) produkt glikacije (253). Cerami i suradnici su 1980-ih godina otkrili AGEs od kada je njihova hipoteza o važnoj ulozi glikacije u sekvelama šećerne bolesti poput ubrzane ateroskleroze, katarakte i neuropatije dobila potvrdu u mnogim studijama (254), a 1992. godine su Neeper, Schmidt i suradnici (255) klonirali receptor za AGEs, RAGE.

1.5.1. Značaj neenzimske glikacije

Neenzimska glikozilacija ili glikacija je proces kojim se aldehidne skupine reducirajućih šećera kovalentnim vezama povezuju sa slobodnim amino skupinama proteina, peptida, nukleinskih kiselina i lipida bez posredovanja enzima u nizu kompleksnih oksidativnih (glikooksidacija) i neoksidativnih molekularnih preustrojavanja nazvanih Maillardovom reakcijom (256).

Produkti uznapredovale glikacije su proteini, peptidi, nukleinske kiseline i lipidi koji podliježu glikaciji i oksidaciji u uvjetima trajnog kontakta reducirajućih šećera ili kratkolančanih aldehida (glukoaldehid) s aminoskupinama i/ili u uvjetima oksidativnog stresa, a nastaju egzogenim i endogenim putem (257).

AGEs se unose pušenjem cigareta ili tijekom obrade hrane što dovodi do ireverzibilnih kemijskih modifikacija, gubitka esencijalnih aminokiselina i smanjene probavljivosti proteina (258). Endogenim putem nastaju trima međusobno neovisnim biokemijskim procesima: Maillardovom reakcijom, poliolskim putem i u uvjetima oksidativnog stresa, a zajednička im je sinteza α -dikarbonilnih AGEs molekula poput glioksala, metilglioksala, glukoaldehida i gliceraldehida (259).

Maillardova reakcija se odvija se u tri glavna koraka. U inicijalnom koraku ili fazi glikacije (ako se radi o glukozi) šećeri u otvorenoj formi kemijskom reakcijom nukleofilne supstitucije vežu amino grupu proteina pri čemu se kroz nekoliko sati formira labilni aldimin, Schiffova bazu i zatim daljnim molekularnim preustrojem ovisno o vrsti reducirajućeg šećera nastaju stabilniji Amadori ili Heynsovi produkti ili rani adukti glikacije (260). Glikoadukti dalje podliježu oksidativnoj fragmentaciji pri čemu nastaju ireverzibilne rezidue poput AGEs karboksimetilizina (engl. *carboxymethyl-lysine*, *CML*) ili pentozidina, transformaciji u α -dikarbonilne spojeve s krajnjim učinkom sinteze AGEs poput glukosefana uključenog u patogenezu komplikacija šećerne bolesti ili nastavljaju u drugom koraku u fazu propagacije pri čemu nastaju reaktivni 1-, 3-, ili 4-deoksiglukozoni koji u završnom koraku Maillardove reakcije uzrokuju ireverzibilno molekularno oštećenje formirajući AGEs (261).

Poliolski put je enzimatski proces u dva koraka kojim aldoza reduktaza uz NADPH (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) kao kofaktor reducira glukozu u sorbitol, a zatim se sorbitol dehidrogenazom (SDH) pretvara u fruktozu u prisutnosti NAD⁺ (262), a povišeni omjer NADH/NAD⁺ pojačava uvjete oksidativnog stresa. Biokemijska reakcija se nastavlja sintezom α -dikarbonila iz metabolita fruktoze, a reakcijom α -dikarbonila s monokiselinama nastaju AGEs (262).

Konačno, oksidativni stres je promotor oksidacije monosaharida poput glukoze, riboze i fruktoze katalitičkim metalima u reakciji poznatoj kao autooksidacija, a rezultira sintezom α -dikarbonila poput metilglioksala (263) koji u reakciji sa slobodnom lizinskom skupinom dovodi do sinteze AGEs karboksietil-lizina (engl. *carboxyethyllysine*, *CEL*) i metilgliksal-lizin dimera (engl. *methylglyoxal lysine dimer*, *MOLD*) (264). Dodatno, lipidna peroksidacija je značajan izvor reaktivnih međuprodukata poput glioksala i metilglioksala (265). Reakcijom glioksala sa slobodnom lizinskom grupom nastaje CML ili gliksal-lizin dimer (glyoxal lysine dimer, *GOLD*), a onom s argininskom skupinom nastaju hidroimidazolini, kvantitativno najčešće detektirani AGEs (266).

Akumulacija AGEs u tijelu je prirodni proces koji se pojavljuje sa starenjem organizma, usporedo sa smanjenim metaboličkim obrtajem proteina (267). U zdravih ispitanika je udio glikiranih produkata u ukupnim serumskim proteinima oko 3% dok je u uvjetima razvoja patološkog fenotipa poput dijabetičke nefropatije i do 9% (268). Povišene vrijednosti AGEs u početku su povezivane isključivo sa šećernom bolešću (lat. *diabetes mellitus*, *DM*), odnosno stvaranjem u uvjetima hiperglikemije. Jedna od važnijih unificiranih teorija je ona Brownleeja i suradnika prema kojoj su mikrovaskularne komplikacije DM-a posljedica hiperglikemije i konsekutivno pojačane produkcije superoksida mitohondrijskim elektronskim transportom (269). Hiperglikemija posredno preko diacilglicerola (DAG) aktivira staničnu signalizaciju protein kinazom C (PKC) i na eksperimentalnim modelima šećerne bolesti učinkom na proupalne gene i krvožilnu propusnost dovodi do promijenjenog bubrežnog protoka krvi, reducirane sinteze NO-a, mezangijske ekspanzije i glomerularne hiperfiltracije (270).

Zadnjih godina je dokazana akumulacija AGEs u stanjima kronične upale poput KBB-i, ZS-a, Alzheimerove bolesti, reumatoidnog artritisa i osteoporoze što podcrtava univerzalnu patogenetsku ulogu (271). Sharifi-Zahabi i suradnici su u važnoj metaanalizi definirali cirkulirajuće AGEs kao pretkazatelje ukupne i KV smrtnosti i povezali serumske RAGE s KV smrtnošću (272). Ključna uloga AGEs u glomerularnom i tubularnom oštećenju i razvoju uremijskih komplikacija je prepoznata kroz pojačavanje mehanizama imunološkog i upalnog odgovora u bubregu (273).

1.5.2. Klasifikacija i vrste AGEs

AGEs se mogu podijeliti u tri tipa temeljem kemijske strukture (274):

- aromatske molekule sa svojstvima fluorescencije i križnog vezanja u koje spada pentozidin,
- nefluorescentni AGEs sa svojstvima križnog vezivanja poput glukosefana,
- molekule bez kapaciteta križnog vezivanja poput piralina i CML-a

Osnovna podjela prema kemijskoj strukturi prikazana je u **Tablici 5** (275).

Tablica 5. Klasifikacija produkata uznapredovale glikacije, AGEs:

VRSTE AGEs	NAZIV AGEs
Fluorescentne križno vezane AGEs	<i>Pentozidin</i>
Nefluorescentne križno vezane AGEs	Križne veze imidazol-dilizina (<i>GOLD, MOLD</i>) AFGP-križne veze ALI-križne veze
AGEs bez križnog vezivanja	<i>Piralin, FL, CEL, CML</i>

Kratice: **GOLD**, N, N (-di (N(epsilon)-lizino)) imidazol (glioksal-lizin-dimer, **GOLD**); **MOLD**, N, N (di (N(epsilon)-lizino))-4-metil-imidazol (metilglioksal-lizin-dimer, **MOLD**); **AFGP**, alkil-formil-glikozil-pirol; **ALI**, arginin-lizin imidazol; **FL**: N-fruktozil-lizin; **CEL**: N-karboksietil-lizin; **CML**: N-karboksimetil-lizin.

Prilagođeno prema: Ahmad S, Siddiqui Z, Rehman S, Yasir Khan M, Khan H, Khanum S, Alouffi S, Saeed M. A glycation angle to look into the diabetic vasculopathy: cause and cure. *Current Vascular Pharmacology*. 2017;15:352-64.

Glavni endogeni AGE prekursori su rani glikacijski adukt N_ε-fruktozil-lizin (FL) i dikarbonilni metaboliti metilglioksal (MG) i glioksal (276). Hidroimidazolonski AGEs podrijetlom iz glioksala (engl. *GO*), MG i 3-deoksiglukuzona (3-DG) spadaju u kvantitativno glavnu detektabilnu grupu (277). Glioksal i MG metaboliziraju citoplazmatski enzimi glioksalaza-1 i 2 (engl. *glyoxalase, GLO*) uz reducirani glutation (GSH) (278). CML podrijetlom iz N_ε-fruktozil-lizina je naprominentniji AGEs koji ne nastaje samo klasičnim putem preko Amadori produkata ili autooksidacije glukoze nego i lipidnom oksidacijom (279), a kvantitativno i radi akumulacije u KBB-i su još važni hidroimidazolon prodrijetlom iz metilglioksala (MG-H1) i križno vezani glukosefan (280).

AGEs nastaju kao glikirane rezidue aminokiselina iz proteina (AGEs vezane za proteine), iz MG i drugih dikarbonilnih degradacijskih produkata glukoze apsorbiranih iz

termalno procesiranih dijaliznih otopina u raznim modalitetima nadomještanja bubrežne funkcije i, naravno, iz glikiranih proteina hrane uglavnom kao AGEs slobodni adukti ili glikirane aminokiseline (274,275).

Tkivni AGEs se metodom autofluorescencije kože (engl. *skin autofluorescence, SAF*) mogu mjeriti invazivno tkivnom autofluorescencijom nakon biopsije kože i neinvazivnom metodom AFR (engl. *autofluorescence reader*), dok se mjerenje serumskih AGEs okvirno djeli na imunokemijske metode, najčešće ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) i instrumentalne metode poput kromatografije i tandem masene spektrometrije (engl. *liquid chromatography/tandem-mass spectrometry, LC-MS/MS*) (281,282).

Analiza AGEs u krvi i urinu ne reflektira nužno tkivni status dok imunoenzijske analize serumskih AGEs imaju nedostatke poput manjka specifičnosti za protutijelo i stvaranje novih AGEs radi visokih temperatura obrade uzorka (283). Nakon formiranja, akumulacija AGEs ovisi o poluvijeku temeljnog proteina i u tom kontekstu je važno da su tkiva osjetljiva na kronične komplikacije zatajenja bubrega upravo ona s AGE-modificiranim proteinima s dugim poluživotom (284).

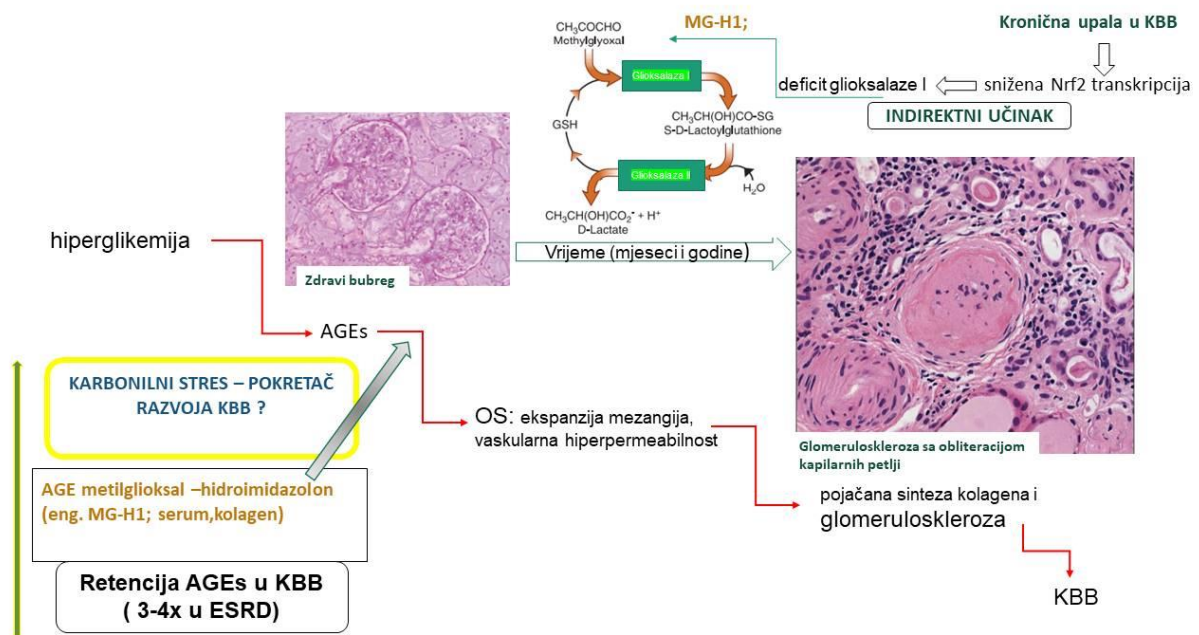
1.5.3. AGEs i bubreg

KBB je na molekularnoj razini stanje oksidativnog stresa karakterizirano stvaranjem AGEs i retencijom AGE-slobodnih adukata u plazmi proporcionalno s padom eGFR i ostalne diureze pa je tako bubreg ciljni organ i izvor AGEs (285). Kod akutnog bubrežnog oštećenja već se nakon nekoliko sati mogu mjeriti povišene serumske vrijednosti AGEs što se objašnjava *de novo* stvaranjem u uvjetima oksidativnog stresa i akumulacijom reaktivnih prekursora (285). S progresijom uremije razine AGEs u plazmi i tkivima rastu neovisno o prisutnosti šećerne bolesti. U svih bolesnika na HD-i je proporcionalno povišena koncentracija serumskog pentozidina i CML-a što sugerira da je oksidativni stres, a ne hiperglikemija primarni izvor karbonilnog stresa (286).

Uremijski karbonilni stres je definiran patološkom akumulacijom glioksala, metilglioksala (MG) i sličnih endogenih dikarbonilnih AGEs prekursora ili reaktivnih karbonilnih komponenti (engl. *reactive carbonyl compounds, RCO*), stvaranjem AGEs i s tim povezanom tkivne disfunkcije koja se, između ostaloga, očituje aterosklerotskim KV bolestima, amiloidozom povezanom s dijalizom i disfunkcijom peritonejske membrane u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD) (287). Ključni AGE prekursor je dikarbonilni

metabolit MG koji se metabolizira enzimskim kompleksom gliksalaze 1 (Glo 1) u citoplazmi, a proteini skloni MG modifikaciji se nazivaju dikarbonilnim proteomom (288). Slijed biokemijskih reakcija je prikazan na **Slici 2**.

Slika 2. Uloga produkata uznapredovale glikacije u progresiji KBB-i i zatajenju bubrega



(Prilagođeno prema radu: Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:803-13.)

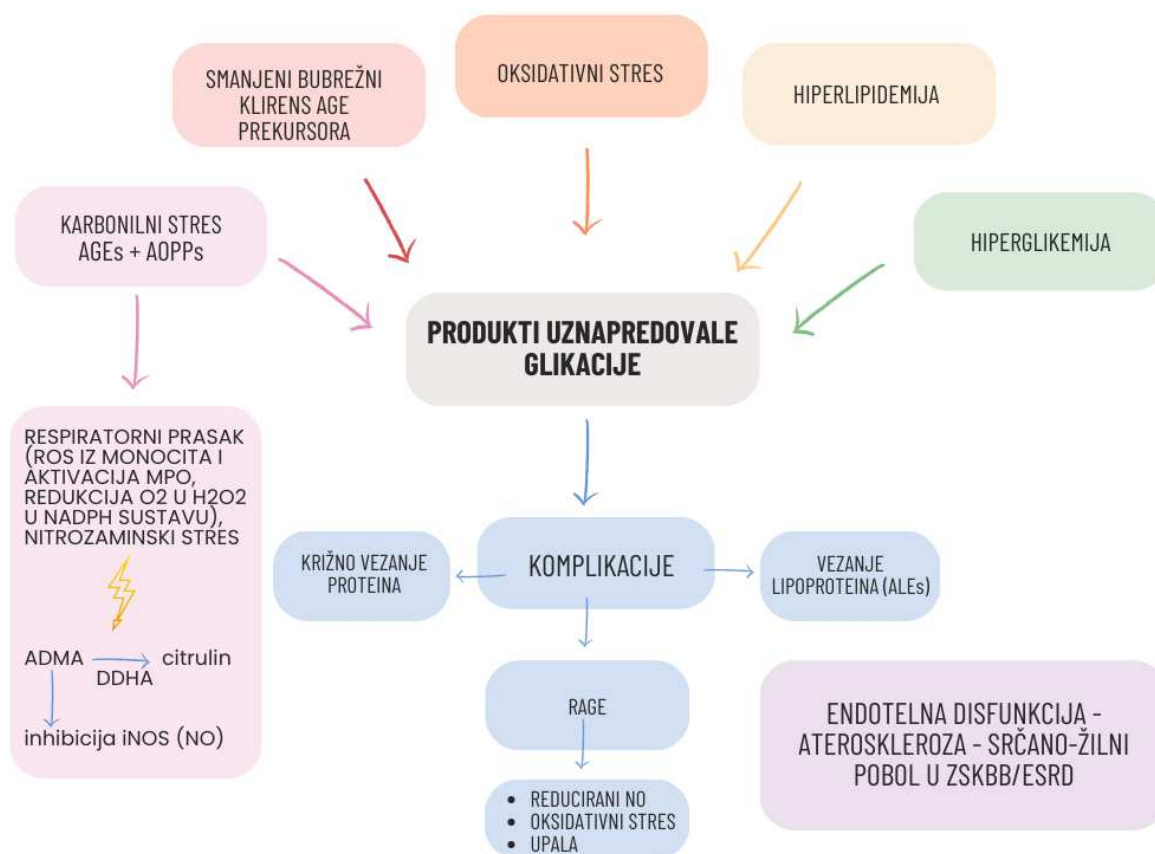
Uremijski karbonilni stres se može definirati i simultanom akumulacijom proteina koji su neenzimatski ireverzibilno modificirani ugljikohidratima (AGEs) i lipidima (engl. advanced lipoxidation end products, ALEs) (289). Dikarbonilni stres je pokretač razvoja KBB-i što je dokazano na primjeru razvoja nefropatije kod Glo1-deficijentnih miševa (290), a može biti i posljedica KBB-i prema dokazanim elementima dikarbonilnog stresa u obostrano nefrektomiranih miševa (291). Akumulacija MG-a bez porasta razine D-laktata, markera obrtaja ili stvaranja MG-a u krvi u bolesnika s KBB-i bez šećerne bolesti sugerira da je pokretač dikarbonilnog stresa upravo regulacija Glo1 naniže, a ne pojačano stvaranje MG-a (292). Slabija tkivna ekspresija Glo1 je važna karakteristika eksperimentalne dijabetičke

nefropatije mehanizmima proteolize i/ili transkripcijom preko nuklearnog eritroidnog faktora 2, Nrf2, uključenog u stanične obranu preko gena oksidativnog stresa (290,293). Hiperekspresija Glo-1 u endotelnim i tubularnim epitelnim stanicama može spriječiti razvoj dijabetičke nefropatije pa bi obrat regulacije Glo-1 naniže mogao biti jedan od terapijskih ciljeva (294).

Oksidativni stres i mehanizmi upale

Postoji više predloženih mehanizama kroz koji AGEs oštećuju stanice i tkiva u uremiji od kojih za svaki postoji puno nepoznanica, ali okvirno ih možemo podijeliti na receptorske i nereceptorske učinke s posljedičnim povećanim stvaranjem ili smanjenom detoksifikacijom ili klirensom RCOs (295). Ključna tri mehanizma su križno vezanje proteina ekstracelularnog matriksa i smanjenje elastičnosti krvnih žila, unutarstanična glikacija i stanična disfunkcija i interakcija s receptorima za AGEs (RAGEs) s aktivacijom raznih signalnih puteva i konsekutivnom promjenom ekspresije određenih gena (296).

Jedan od primjera aktivacije signalnih puteva je specifični inhibitor NOS i pretkazatelj ZS-a u KBB-i, asimetrični dimetil arginin (ADMA), koji može sudjelovati u endotelnoj disfunkciji kada uvjeti karbonilnog (AGEs i AOPPs) i oksidativnog stresa preko polimorfonukleara blokiraju enzim dimetil-diamino-hidrolazu (DDHA) koja u fiziološkim uvjetima inaktivira ADMA u citrulin (297). Aktivacija polimorfonukleara i povećana sekrecija mijeloperoksidaze (MPO) pridonose endotelnoj disfunkciji atenuacijom relaksacije glatkog mišićja krvožilja ovisnom o NO što predstavlja vezu između upale, oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije (**Slika 3**), odnosno povećanog oboljevanja od KV bolesti u bolesnika sa zatajenjem bubrega (298).



Slika 3. Uremijska toksičnost produkata uznapredovale glikacije

(Prilagođeno prema: Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:354-70.) i Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G i sur. (2009) Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 53:138–50).

Dikarbonilni proteom

Akumulacija MG-H1 i hidroimidazolinskih AGEs na argininskim reziduama i konsekvatna disfunkcija i inaktivacija proteina predstavlja ključan doprinos patogenezi KBB- i jer MG-H1 AGE najvećeg obrtaja čija sinteza uzrokuje gubitak naboja i time svih elektrostatskih interakcija. Primjeri ciljnih proteina i učinaka su kolagen tipa IV na integrinskim mjestima endotelnih stanica uz konsekvatnu povećanu vaskularnu propusnost, mitohondrijski proteini i stvaranje ROS, LDL-protein i indukcija dislipidemije, amplifikacija vaskularne upale preko p65 proteina iz NFκB sustava, nizvodna ekspresija receptora za AGEs (RAGE) i apolipoprotein-A1 kao induktor destabilizacije HDL-a (299). Može se zaključiti da je dikarbonilni uremijski stres pokretač KV upale i fibroze bubrega i mišićja što je od kritične

važnosti za progresiju KBB-i i KV komorbiditeta poput uremijske kardiomiopatije i sarkopenije u bolesnika na HD-i.

Receptori za AGEs

Prisutnost AGEs u tkivima i poznati biološki učinci povezani s njihovom akumulacijom usmjerili su niz istraživanja prema identifikaciji molekula na staničnoj površini koje prepoznaju AGEs i mogu inducirati specifične stanične odgovore. Schmidt je sa suradnicima prvi otkrio stanični receptor koji veže AGEs visokih afinitetom, kasnije nazvanim AGE-receptorom (RAGE), s fiziološkom ekspresijom u mnogim tkivima (300). U međuvremenu je otkriveno više drugih receptora s kapacitetom vezanja AGEs kao što su oligosaharil transferaza-48 (AGE receptor 1, AGE-R1), 80K-H fosfoprotein (AGE-R2) i galektin-3 (AGE-R3) (301).

Među svim receptorima za AGEs, RAGE (35-kDa) iz superobitelji imunoglobulina je najbolje proučen od svih receptora i važan je u KBB-i, ali njegova precizna in vivo uloga u progresiji bolesti još nije razjašnjena (302). Gen mu je lociran na kromosomu 6, a radi se o transmembranskom receptoru sastavljenom od 394 aminokiseline i zasebnim biološkim karakteristikama prema mRNA „splice“ varijantama poput ES-RAGE (engl. *endogenous soluble RAGE*) i NT-RAGE (engl. *N-truncated RAGE*) (303). AGE-RAGE interakcija je veza između oksidativnog stresa, upalnog odgovora i endotelne disfunkcije, a u bolesnika na HD-i ima važnu ulogu u progresiji ateroskleroze i bolestima vezivnog tkiva (304).

Uloga receptora nije ograničena na AGE-modificirane proteine već može dodatna funkcija u upalnom procesu. Primjer su polipeptidi iz obitelji S100/kalgranulina poput S100P koji direktno inducira staničnu proliferaciju i S100A12 (kalgranulin C) iz stimuliranih fagocita koji kao citokin aktivira endotelne stanice, fagocite i limfocite vežući RAGE s učinkom na proinflamatorne signalne puteve poput ekspresije ciklooksigenaze-2 (305).

U bubregu je učinak ekspresije RAGE poznat na eksperimentalnom modelu dijabetičke glomerulopatije gdje inhibicijom proizvodnje NO preko smanjene ekspresije NO-sintetaze i povišene ekspresije NADP(H) oksidaze dovodi do kronične endotelne disfunkcije (306). Glavna karakteristika dijabetičke glomeruloskleroze je suvišna akumulacija i ekspanzija izvanstaničnog matriksa i zadebljanje glomerularne bazalne membrane koja postaje cilj AGEs modifikacije, a glavni promotor ovog procesa je TGF- β . Albuminurija, karakteristika progresivne dijabetičke KBB-a u direktnoj je vezi s vaskularnom propusnošću povezanom s VEGF-om (engl. *vascular endothelial growth factor*), promotorom endotelne

fenestracije preko receptora na endotelu i konkordantnom ekspresijom RAGE, VEGF-a i depozita AGEs u glomerularnim kapilarama (307). Transgenični miševi s hiperekspresijom RAGE pokazuju glomerularnu hipertrofiju, albuminuriju, ekspanziju mezangija, uznapredovalu glomeruloskleroza i azotemiju u odnosu na netransgeničke parove (308) dok RAGE deficijentni miševi imaju manji stupanj hiperfiltracije, albuminurije i glomeruloskleroze u odnosu na „divlji tip“ dijabetičkih miševa (309).

Utjecaj na imunološki sustav

Imunološki poremećaji u bolesnika na HD-i uzrokovani su uremijom, postupkom HD-e i dugoročnim komplikacijama KBB-i i uz ključnu ulogu oksidativnog stresa pridonose ubrzanoj aterosklerozi u bolesnika na HD-i (310).

Nekoliko je istraživanja dokazalo važnu ulogu AGEs u umnožavanju imunološkog odgovora u bubregu. Friedlander je mjerio serumsku razinu pentozydina i neopterina, produkta aktivacije monocita uspoređujući ih u stadijima KBB-i na HD-i i peritonejskoj dijalizi i dokazao je da vrijednosti oba biomarkera rastu paralelno s progresijom KBB-e i međusobno su značajno povezane u bolesnika na HD-i nakon prilagodbe za serumski kreatinin (311) Ovi rezultati govore u prilog povezanosti pentozydina s aktivacijom monocita koja bi mehanizmima koji nisu do kraja razjašnjeni mogla posredovati značajno povišenoj smrtnosti u bolesnika na HD-i.

1.5.4. AGEs u bolesnika liječenih hemodijalizom

Makita je prvi 1991. godine primjetio da terminalni bubrežni bolesnici imaju dramatično povišene serumske vrijednosti nespecifičnih AGE-modificiranih peptida (312). U međuvremenu su brojne studije potvrdile njegove rezultate mjereći ukupne nespecifične AGEs, fluorescencu ovisnu o AGEs, CML i pentozidin.

Značaj i eliminacija

Mali AGE-peptidi se učinkovito eliminiraju i metaboliziraju bubregom koji je i jedan od glavnih ciljeva u kontekstu strukturnih i funkcionalnih promjena posredovanih AGEs s centralnom ulogom u razvoju dijabetičke nefropatije kao i općenito zatajenja bubrega (313). Posljedično, AGEs se danas opravdano smatraju uremijskim toksinima i predstavljaju takozvane „srednje molekule“ (314). Međutim, heterogenost karbonilnih prekursora ograničava istraživanje točne patofiziološke uloge u bolesnika na HD-i.

Mjerenje nespecifičnih ukupnih AGEs u krvi uremičara kompetitivnom imunezimskom metodom (ELISA) temelji se na poliklonskim protutijelima protiv in vitro modificiranih modela AGE-proteina koja reagiraju na in vivo stvorene AGEs pa je usporedba rezultata vrlo teška zbog razlika u odnosu na modificirane in vitro antigene (315). Prema svim studijama, vrijednosti ukupnih serumskih AGEs u bolesnika na HD-i i PD-i su najmanje 2-3 puta više u odnosu na zdrave kontrole neovisno o prisutnosti šećerne bolesti (316,317). Za razliku od malih AGE-peptida (MW<10kD) kojih se >50% eliminira visokoprotlačnom HD-om (318) nema dokaza o značajnoj eliminaciji ukupnih nespecifičnih AGEs metodama dijalize (319).

Vlassara je nakon identifikacije AGE-vezujućih domena lizozima i laktoferina, prirodnih antibakterijskih proteina, konstruirao kolumnu sa značajnim kapacitetom eliminacije ukupnih nespecifičnih AGEs (75%) iz uremijskog seruma i time je otvorio vrata istraživanju adsorptivnih metoda eliminacije AGE-toksina (320).

Razvoj tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (engl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) omogućio je kvantifikaciju pentozidina, specifičnog markera AGEs sa svojstvima fluorescencije i križnog vezivanja proteina (321). Sve studije u bolesnika na HD-i pokazale su slično povišene serumske vrijednosti pentozidina (342 Daltona; 90% vezan za proteine) u odnosu na zdrave kontrole (315). Jadoul i suradnici (322) su mjerili slobodni i za proteine vezani pentozidin u 126 bolesnika na kroničnoj HD-i (medijan dobi 61,2±13 (SD)

godina) ovisno o vrsti membrana za dijalizu. Membrane koje su korištene minimalno tri mjeseca uključivale su visokoprotodne ili „high flux“ (KUF>10 mL/mmHg/sat) AN 69 i polisulfonsku membranu (engl. *polysulfone*, *PS*) tvrtke Fresenius, visokoprotodne membrane od polimetakrilata (engl. *polymethylmethacrylate*, *PPMA*, *Toray*) i niskoprotodnu ili „low flux“ membranu od celuloze tvrtke Asahi. Predijalizne vrijednosti slobodnog i za proteine vezanog pentozidina su bile slične kod upotrebe celuloze i visokoprotodnih PPMA i AN69, ali niže ($P<0,001$) kod upotrebe visokoprotodnih PS dijalizatora neovisno o rezidualnoj diurezi. Multivarijantnom analizom samo su se vrsta dijalizatora i rezidualna diureza pokazale nezavisnim determinantama ($P<0,001$) vrijednosti serumskog pentozidina. Da bi se longitudinalno potvrdio specifičan učinak PS membrane anurični bolesnici više od 5 godina liječeni AN 69 membranom su na 10 tjedana prebačeni na polisulfon uz značajno niže predijalizne vrijednosti za proteine vezanog pentozidina nakon konverzije na PS i povratak na kontrolne vrijednosti nakon ponovne upotrebe AN 69 membrane, a adsorpcija pentozidina za membranu je bila jednako zanemariva kod AN 69 i celulozne membrane, dakle neovisna o protočnosti (322). Zaključak je da je vjerovatno oksidativni stres odnosno stvaranje AGEs u manjoj mjeri prisutno kod polisulfonskih dijaliznih membrana.

Transplantacija bubrega je najbolja metoda redukcije serumskih AGEs na primjeru pentozidina kao ključnog markera karbonilnog stresa i niskomolekularnih AGE-peptida, ali nije jasan doprinos povišenih vrijednosti tkivnih AGEs i pentozidina u razvoju komplikacija nakon transplantacije (323).

Drugi AGEs poput CML-a, nespecifičnih AGEs, fluorescentnih AGEs i imidazolona povišeni su 3-5 puta u bolesnika na HD-i u odnosu na zdrave kontrole (324). Unatoč poteškoćama kao i s nespecifičnim AGEs u kontekstu standardizacije i usporedbe istraživanja, u više istraživanja se bilježi do 4,5 puta viša vrijednost fluorescentnih AGEs u bolesnika na HD-i u odnosu na zdrave kontrole, a fluorescentnih peptida (MW>10 kD) 9 puta više u serumu bolesnika na HD-i neovisno o glikemiji (325). Viskoprotodnom HD-om se može eliminirati do 25% ukupnih fluorescentnih AGEs što ukazuje na značajnu niskomolekularnu frakciju (MW<10 kD) (326).

Karboksimetil-lizin (CML), jedan od najprominentnijih AGEs u uremiji, podrijetlom je ne samo iz klasičnog Maillardovog puta ili autooksidacije glukoze (327). Vezan je 90% za proteine plazme, dok je 20% slobodna frakcija ili vezan za peptide (327). Ukupni serumski CML (ELISA) eliminira se visokoprotodnom dijalizom oko 20% što je i pretpostavljena slobodna frakcija (328).

Za razliku od AGEs, AGEs prekursori poput frukoza-lizina i HbA1c u uremiji ne slijede sličnu kinetiku. Razine za proteine vezanog frukoza-lizina nisu uopće povišene u terminalnih uremičara bez šećerne bolesti (329). Ovo znači da značajan dio AGEs ne potječe iz klasičnog puta stvaranja već mehanizmima karbonilnog stresa pri čemu nastaju dikarbonili poput 3-deoksiglukoze (engl. *3-deoxyglucose*, *3-DG*) neoksidativnim putem i metilglioksal (engl. *methylglyoxal*, *MGO*) i glioksal (GO) oksidativnim putem (330). Kako su vrijednosti 3-DG i MGO izrazito povišene u dijabetičara i visoke u bolesnika na HD-i, a GO neznatno povišene u odnosu na zdrave kontrole u dijabetičara bez uznapredovale KBB-i, a u bolesnika na HD-i povišene 3-4 puta kao i većina gore spomenutih AGEs zaključak je da je oksidativni stres na HD-i ključni inicijator stvaranja AGE-dikarbonila (331).

Kardiovaskularne komplikacije

Akumulacija AGEs u bolesnika na dijalizi se događa u tkivima ključnim za kronične komplikacije terminalne uremije, a to su koronarno krvožilje, aterosklerotski plakovi u aorti i miokard (332). Povišene razine pentozidina i produkata lipooksigenacije kao markera uremijskog karbonilnog stresa su povezane s ekstenzivnom kalcifikacijom i čimbenik su rizika za CAD (333). Razina pentozidina u bolesnika na HD-i pozitivno i neovisno o drugim KV čimbenicima rizika korelira s dinamikom zadebljanja karotidnih arterija mjereno debljinom intime medije (334).

Klinička istraživanja koja uključuju AGEs i KV rizik u bolesnika sa zatajenjem bubrega su vrlo ograničena. Ključni mehanizam KV oboljenja je akumulacija AGEs u izvanstaničnom matriksu, tj. križno vezivanje kolagena i vibronektina koje promjenom fizioloških karakteristika matriksa i otpornošću na proteolizu pospješuje arterijsku i srčanu krutost i dovodi do dijastoličke disfunkcije (335). Brzina pulsno vala (PWV, pulse wave velocity), neinvanzivna metoda mjerenja krutosti krvnih žila povezana s tkivnom akumulacijom AGEs (SAF) snažni je neovisni čimbenik srčano-žilne smrtnosti u bolesnika na dijalizi (336).

Endotelni RAGE je predložen kao poveznica između akumulacije AGEs i endotelne disfunkcije jer aktivacijom endotelnih stanica dolazi do sinteze adhezijskih molekula poput VCAM-1, aktivacije transkripcijskog faktora NF- κ B i ubrzane ateroskleroze (337). AGEs također reakcijom s NO smanjuju antiproliferativni učinak dušikovog oksida na razini srčanih miocita i sinergističkim učinkom uz temeljni mehanizam križnog vezanja proteina dovodi do fibroze miokarda (338).

Vodeći se dokazima o križnom vezanju proteina ekstracelularnog matriksa kao glavnim mehanizmom, a CML nema ta svojstva, Miura je 2003.godine dokazao da drugi (non-CML) serumski AGEs, uključujući niskomolekularne AGE-peptide (<12kDa), pridonose ne samo ZS-a nego su aktivni patobiološki supstrat mikroalbuminurije, nefropatije i potrebe za HD-om (339).

Bolesti vezivnog tkiva

Pored porasta tkivnih vrijednosti AGEs u bolesnika na HD-i in vivo dovode do akumulacije različitih formi amiloida u amiloidozi povezanoj s dijalizom (engl. *dialysis-related amyloidosis, DRA*), jednoj od najvažnijih komplikacija kronične HD-e (340). Godine 1985. Gejyo je sa suradnicima dokazao da je glavna komponenta DRA-e β_2 -mikroglobulin modificiran s raznim AGEs iako je upitno je li modifikacija primarni događaj u patogenezi (341). β_2 -mikroglobulin amiloidoza s prevalencijom od gotovo 100% nakon 15 godina HD-e dominantno zahvaća kosti, tetive i karpalne kao i skaupulohumeralne zglobove, ali može biti i sistemska (342). Iako gotovo svi bolesnici na HD-i imaju povišen serumski β_2 mikroglobulin, prema većini istraživanja nema povezanosti između serumske razine i incidencije DRA-e što znači da ključnu ulogu igraju kemijske modifikacije nativnog proteina (343).

Pokušaj da se smanji razina β_2 -mikroglobulina upotrebom sintetskih biokompatibilnih HD membrana (344) kao uostalom ni transplantacija bubrega (345) nisu pokazale kapacitet prevencije odnosno reverzije DRA.

Pored križnog vezivanja koje ubrzava formiranje amiloida interakcija AGE-modificiranog β_2 -mikroglobulina s RAGE omogućuje kemotaksiju monocita i izlučivanje proinflammatoryh citokina poput TNF- α (346). Hiperekspresija RAGE u monocitima pridonosi lokalnoj upali, proliferaciji glatkomišićnih stanica krvožilja, stimulaciji izlučivanja kolagenaze iz sinovije i osteoklastima potaknute resorpcije kostiju i igra važnu ulogu u razvoju spondiloatropatije, sindroma karpalnog kanala i litičkih cisti na kostima (347).

AGEs i preživljenje bolesnika

Predstavljajući oštećenje tkiva faktorima biokemijskog stresa, akumulacija AGEs u koži bolesnika na HD-i bi mogla biti predstavnik kumulativnog metaboličkog stresa i kao takva snažan pretkazatelj smrtnosti. Meerwaldt i suradnici (348) su tijekom 3 godine prospektivno mjerili tkivne AGEs u bolesnika na HD-i i pokazali da je SAF neovisni

pretkazatelj ukupne i KV smrtnosti kao i preegzistentna KV bolest (OR 3,1), C-reaktivni protein (OR 1,1) i serumski albumin (OR 0,3). Vrijednosti dobro koreliraju i s tkivnim pentozidinom ($r=0,72$, $P<0,01$), nefluorescentnim CML-om ($r=0,45$, $P<0,01$) i serumskim biomarkerima metaboličkog stresa, hemoglobinom A1c i LDL-kolesterolom. Multivarijantna analiza je pokazala da su kožne razine AGEs snažniji čimbenik rizika KV smrtnosti od tradicionalnih rizičnih čimbenika(348).

S druge strane, prospektivna analiza Schwedlerove i suradnika (349) o povezanosti ukupnih serumskih fluorescentnih AGEs i CML-a s C-reaktivnim proteinom (CRP) i njihovom prediktivnom učinku na ukupnu i KV smrtnost tijekom 32 mjeseca praćenja 312 bolesnika na kroničnoj HD-i, pokazala je da dijalizni bolesnici s vrijednostima CML-a i fluorescentnim AGEs iznad medijana za ovu skupinu bolesnika imaju značajno manju ukupnu i KV smrtnost. Jedan od mogućih zaključaka je da, za razliku od tkivnih AGEs, serumski nisu povezani s povišenom smrtnošću jer serumski AGEs ne reflektiraju dobro tkivni status, a ovise i o modalitetima dijalize i apsorpciji egzogenih AGEs iz hrane.

Nisu samo tkivni AGEs povezani s preživljenjem u bolesnika na HD-i nego i ES-RAGE. Ovi izvanstanični receptori imaju neutralizirajući učinak na AGEs i obrnuto proporcionalan odnos s aterosklerozom i metaboličkim sindromom (350). Koyama i suradnici su pokazali da su niske vrijednosti endogenih sekretornih receptora za AGEs čimbenik KV smrtnosti u bolesnika na dijalizi (351).

Potrebna su veća longitudinalna istraživanja da se točno definira do koje mjere AGEs pridonose razvoju komplikacija u bolesnika na HD-i.

Terapijska perspektiva

Razvoj specifičnih intervencija sprječavanja akumulacije AGEs je uglavnom u pretkliničkoj fazi. Piridoksamin, inhibitor formiranja AGEs, se pokazao uspješnim u sprječavanju progresije dijabetičke nefropatije (352) mjereno regresijom azotemije, ali ne i albuminurije. Reverzija oštećenja glomerularne bazalne membrane inhibitorima AGEs bi mogla potrajati duže radi poluživota kolagena, a učinak je najviše zamijećen u grupi bolesnika koji su istodobno koristili ARB i/ili ACEI (353).

Drugi pristup je klirens već formiranih križno vezanih proteina. Molekule poput 4,5-dimetil-3-fenaciltiazolina koje cijepaju preformirane AGE protein-protein križne veze prema fazi 2 kliničkih istraživanja poboljšavaju arterijsku popustljivost, jedan od ključnih rizičnih faktora KV smrtnosti u starijoj životnoj dobi (354). Stvarni učinak ove grupe molekula na

cijepanje križnih veza in vivo je upitan i njihov glavni doprinos bi mogao biti vezan za regulaciju krvnog tlaka i poboljšanje lipidnog profila (355).

ACE-inhibitori, kalcijevi blokatori i statini mogu smanjiti stvaranje AGEs redukcijom oksidativnog stresa (356). Nije poznato može li prehrana siromašna AGEs smanjiti KV smrtnost u bolesnika na HD-i (357).

Visokoprotočne membrane mogu biti efikasne u redukciji plazmatskih razina AGEs, ali samo onih frakcija nevezanih za proteine (358). HDF može biti korisnija u smanjenju predijaliznih razina AGEs u usporedbi s konvencionalnom HD-om (359).

Peritonejska dijaliza se isto nije pokazala korisnom u prevenciji akumulacije AGEs (360). Štoviše, stvaranje RCO (reaktivnih karbonilnih prekursora) u otopinama za PD-u može pospešiti daljnje lokalno nastajanje AGEs (360).

Transplantacija bubrega bi mogla biti jedina prava intervencija smanjivanja AGEs akumulacije, iako plazmatske razine ostaju više od kontrolnih vrijednosti u zdravih ispitanika (361).

1.6. Katestatin (CST)

Simon i suradnici su prvi put 1988. godine objavili da proteolitička hidroliza kromogranina A generira peptidni produkt dobiven iz kulture bovinih kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde (362).

1.6.1. Pregled fizioloških mehanizama

Katestatin, endogeni pleiotropni peptid koji nastaje kao produkt cijepanja neuroendokrinog prohormona kromogranina A (engl. *chromogranin A*, ChgA) izoliran je i pionirski opisan 1997. godine u studiji Mahate i suradnika kao fiziološki relevantni inhibitor sekrecije kateholamina (prema ovom selektivnom svojstvu inhibicije je i skovan termin „katestatin“) reverzibilnim i nekompetetivnim antagonističkim učinkom blokade kationske (Na^+ i Ca^{2+} ioni) transdukcije signala u ionotropnim nikotinskim kolinergičnim receptorima (engl. *nicotinic acetylcholine receptors*, nAChR) kromafinih stanica (363).

U čovjeka katestatin ima tri identificirane varijante s visoko sačuvanom sekvencom među vrstama (364). Humani katestatin je hidrofobni fragment sastavljen od 21 aminokiseline (ChgA₃₅₂₋₃₇₂) koje predstavljaju regiju nastalu unutarstaničnim i izvanstaničnim cijepanjem primarne strukture ChgA na točno određenim proteolitičkim mjestima dibazičnih aminokiselina (365). Studije upućuju na značajnu regulatornu ulogu katestatina u različitim organskim sustavima, uključujući vazodilataciju, angiogenezu, imunoregulaciju, antimikrobni učinak, homeostazu glukoze i inzulinsku rezistenciju (366).

Osim autokrinog učinka inhibicije otpuštanja kateholamina u sistemski krvotok, kontinuiranom prisutnošću u perifernom krvotoku ispoljava svoje parakrine i endokrine učinke. Uz kateholamine, katestatin inhibira egzocitozu neuropeptida Y(NPY), adenozin trifosfata (ATP) i kromogranina pa se može smatrati potentnim regulatorom neuropeptidne signalizacije u simpatokromafinom sustavu (367).

Vežanjem za druge receptore osim nAChR i konsekutivna aktivacija raznih signalnih transdukcijskih puteva omogućava katestatinu diferentne funkcije u različitim organima poput keratinocita epidermisa (368). Iako nije do kraja razjašnjena uloga direktne povezanosti između histaminskog H1 receptora i katestatina, istraživanja na životinjama nude dokaze da bi katestatin mogao poticati otpuštanje histamina kroz učinak neovisan o receptoru preko dužeg negativno inotropnog učinka u srcu i vazodepresivne aktivnosti (369). Nadalje, u pretkliničkim istraživanjima je utvrđeno da katestatin može vezati β_2 i β_3 , ali ne i β_1 adrenergične receptore signalnim putevima neovisnima o dušikovom monoksidu s neto negativnim inotropnim i luzitropnim učinkom (370).

1.6.2. Kromogranin A

Kromogranin A, prekursor u biosintezi katestatina je termostabilni acidofilni monomerni polipeptid (48 kD) iz obitelji sekretogranina prvi put opisan od strane Blascha i suradnika 1967. godine u sekretornim vezikulama (kromafinim granulama) gdje je pohranjen zajedno s kateholaminima u kromafinim (kateholaminergičnim) stanicama srži nadbubrežne žlijezde, a kasnije je izoliran i u sekretornim vezikulama postganglijskih simpatičkih aksona (371,372). Ključan je za biogenezu sekretornih vezikula u *trans*-Golgijevom aparatu i njihovu egzocitozu, a time i kootpuštanje kateholamina (372). Osim u neuroendokrinom tkivu, dokazana je njegova prisutnost u keratinocitima, endotelnim stanicama, makrofagima, endotelu i srčanom mišiću i sekretornim granulama otočića gušterače (373).

Ovisno o područjima proteolize i postranslacijskoj modifikaciji glikozilacijom i fosforilacijom iz ChgA nastaju bioaktivni peptidi poput antiinzulinskog peptida pankreastatina koji je prvi identificiran, antiangiogenog i vazodilatatornog proteina vazostatina, antimikrobnog i imunoregulacijskog peptida kromofungina, parastatina, proadrenergičnog serpinina, beta-granina, proteina WE-14 i, naravno, katestatina s angiogenim, antiadrenergičnim i proinulinskim učinkom (374).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi ChgA u krvi se upotrebljava kao biološki marker postojanja karcinoidnih tumora, feokromocitoma i drugih neuroendokrinih tumora (375). Oboljeli od ZS, AH, KBB-i, upalne bolesti crijeva i drugih sustavnih upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa također imaju povišene vrijednosti ChgA u cirkulaciji što upućuje na patofiziološku i prognostičku važnost (376).

Značaj u patogenezi kroničnog zatajenja bubrega i uremiji

Serumske koncentracije kromogranina rastu s napredovanjem KBB-i kao direktna funkcija porasta serumskog kreatinina, a neovisno o arterijskom tlaku i etiologiji osnovne bolesti (377). Za razliku od spomenute dinamike ChgA, serumske koncentracije kateholamina u ispitanika s rasponom serumskog kreatinina od 176,8-663 $\mu\text{mol/L}$ nisu značajno različite (adrenalin 132 ± 24 pg/mL, noradrenalin 1013 ± 384 pg/mL) u odnosu na one na kroničnoj HD-i (adrenalin 75 ± 17 pg/mL, noradrenalin 832 ± 127 pg/mL) pa se porast ChgA u ove skupine bolesnika može smatrati posljedicom KBB-i, a manje adrenalne aktivnosti (378). Iz progresivnog nakupljanja imunoreaktivnih fragmenata ChgA u uremijskoj plazmi i potpunog izostanka imunoreaktivnosti ChgA u urinu u ispitanika bez KBB-i može se zaključiti da je bubreg glavni organ odlaganja i eliminacije. Isti fragmenti se ne eliminiraju postupkom HD-e (378).

Gubitak bubrežne funkcije dovodi do povišenog serumskog ChgA koji zatim aktivno sudjeluje u mehanizmima progresije bubrežne bolesti (379) molekularnom indukcijom mitohondrijske disfunkcije (380). ChgA iz mišjih glomerularnih endotelih stanica također može inducirati egzocitozu Weibel-Paladeovih tjelešaca, vezikula koje pohranjuju endotelin-1 (EDN1) (381). Endotelin ima poznatu ulogu u progresiji KBB-i jer povisuje intraglomerularni tlak, utječe na proliferaciju intersticijskih fibroblasta i inducira hiperprodukciju izvanstaničnog matriksa (382).

Zaključno, podaci dobiveni iz mišjih modela govore u prilog opservacijama kod ljudi po kojima nakupljanje ChgA uslijed inicijalnog oštećenja bubrežnog parenhima aktivira

endotelne i mezangijske stanice, odnosno mehanizme oksidativnog stresa, upale i bubrežne fibroze i time pridonosi daljnjoj progresiji KBB-i.

1.6.3. Regulacija kardiovaskularne funkcije

Postoji veliki broj studija koje sugeriraju ulogu katestatina u regulaciji KV sustava centralnim i perifernim mehanizmima. U centralnom živčanom sustavu (CNS) ispoljava simpatoekscitatorni i prokolinergetički učinak. Injekcija katestatina u rostralnu ventrolateralnu medulu (RVLM) štakora rezultira aktivacijom simpatoekscitatornih bulbospinalnih neurona i povišenjem krvnog tlaka (383), dok administracija u kaudalnu ventrolateralnu medulu (KVLM), koja se sastoji od GABA-ergičnih interneurona s inhibicijskim učinkom na RVLM, ima suprotni učinak (384). Katestatin se, u suprotnosti s inhibitornom ulogom na periferiji, može smatrati ekscitatornim peptidom u CNS-u s važnom ulogom u centralnoj kardiorespiratornoj kontroli.

Prema dostupnim dokazima upala i modulacija imunološkog sustava su efektori kroz koje katestatin doprinosi regulaciji KV sustava. Zhang i suradnici su pokazali da katestatin može penetrirati u neutrofile i stimulirati otpuštanje niza proteina poput NGAL-a, (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) (385) koji bi mogao biti važan u postinfarktnom zacijeljivanju miokarda usmjeravanjem makrofaga prema reparativnom fenotipu (386).

Ukupno gledajući, KV učinci katestatina su pleiotropni što uključuje supresiju β -adrenergetične aktivnosti i konsekutivne inotropne, luzitropne i kronotropne učinke, direktnu vazodilataciju preko aktivacije mastocita na periferiji, stimulaciju angiogeneze i proliferacije glatkomišićnih stanica krvožilja, redukciju trombogenog potencijala endotelnih stanica i supresiju ateroskleroze i upale (387). Katestatin ima mnoge kardioprotektivne učinke poput smanjivanja opsega ishemijsko-reperfuzijske ozljede (I/R) kardiomiocita i stišavanja nepoželjnog srčanog remodeliranja (388).

Učinci na krvožilju

Zbog potentnog inhibitornog učinka katestatina na otpuštanje kateholamina, Kennedy, Mahata i suradnici su 1998. testirali učinke katestatina na KV sustav (389). Intravenska administracija katestatina štakorima smanjila je porast tlaka posredovan aktivacijom simpatikusa elektrostimulacijom (7,5V, 20 Hz), a učinak je bio održan čak i nakon blokade α i β adrenergetičnih receptora parentralnim fenoksibeznaminom odnosno propranololom. Kako

je vazodepresorni učinak CST uspješno blokiran antagonistom H1 histaminskih receptora hidrosizinom, a katestatin je značajno povisio koncentraciju endogenog cirkulirajućeg histamina, zaključili su kako je CST potentan vazodilatator *in vivo*, a učinak je barem jednim dijelom posredovan otpuštanjem histamina i aktivnošću na razini H1 receptora (389).

Fung, Mahata i suradnici su ispitivali vazodilatacijski potencijal venske infuzije katestatina u zdravih ispitanika nakon farmakološke venokonstrukcije fenilefrinom (390). Katestatin je uzrokovao o dozi ovisnu vazodilataciju predominantno u ispitanica nakon fenilefrinom inducirane prekonstrukcije. Unatoč niskoj koncentraciji kromogranina A, žene su imale više plazmatske razine katestatina od muških ispitanika što je odraz povišene pretvorbe CHGA u katestatin (390).

Ovi rezultati pokazuju da katestatin može pridonijeti regulaciji endogenog tonusa krvožilja i utjecati na kompleksnu predispoziciju arterijskoj hipertenziji.

Direktni srčanožilni učinci

U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom dokazana je snižena serumska razina katestatina (391). Ciljana ablacija *Chga* gena rezultirala je hipertenzijom osjeljivom na naknadni terapijski učinak katestatina sugerirajući da ima direktnu ulogu u prevenciji hipertenzije (392). Na modelu perfuzije štakorskog srca po Langendorffu, katestatin je ovisno o dozi povisio srčani ritam i koronarni tlak i snizio tlak lijeve klijetke kao i pozitivnu i negativnu izovolumnu kontrakciju lijeve klijetke (dP/dt), a anulirao je i pozitivni inotropni i luzitropni učinak izoproterenola (393). S ciljem razgraničenja direktne miokardiotropne aktivnosti katestatina Mazza i suradnici su koristili model avaskularnog žabljeg srca (eliminirajući doprinos endotela koronarnog krvožilja u humoralnoj regulaciji funkcije miokarda) kao biološki pokus u kojem je katestatin ovisno o dozi smanjivao udarni volumen i udarni rad s pragom usporedivim s *in vivo* razinom peptida (2-4 nM) uz dodatnu inhibiciju pozitivnog inotropnog učinka induciranog endotelinom-1 (394).

Bassino i suradnici su prvi dokazali direktne zaštitne učinke katestatina na kardiomiocyte štakora stimulirajući signalne puteve fosfoinozimid 3-kinaze, protein kinaze B (*PI3K/Akt*) i glikogen sintaze kinaze-3 β (*GSK3 β*) ključne u očuvanju potencijala mitohondrijske membrane (395). Nadalje, antiapoptotski učinak katestatina je postignut aktivacijom muskarinskih acetilkolinskih receptora tipa 2 u kardiomiocitima prethodno izloženima I/R ozljedi, a preko regulacije navise *PI3K/Akt* i kinaza reguliranih izvanstaničnim

signalom 1/2 (*ERK 1/2*), signalnih puteva koji inhibiraju apoptozu induciranu u endoplazmatskom retikulumu (395).

Zaštitni učinak katestatina na apoptozu kardiomiocita uzrokovanu oksidativnim stresom uslijed I/R ozljede proizlazi iz aktivacije $\beta 2$ receptora i *RISK* (engl. *reperfusion injury salvage kinase*) signalizacije (396). Genotipizacijom je potvrđeno da zamjena aminokiselina unutar katestatina rezultira različitom regulacijom opsega infarkta u štakorskom modelu I/R ozljede pokazujući time ključnu ulogu peptidnih varijacija katestatina u magnitudi reperfuzijskog oštećenja (397).

Arterijska hipertenzija

Kako je hiperaktivnost simpatikusa uključena u patofiziologiju hipertenzije, očekivalo se da bi fiziološki menahizmi katestatina kod hipertenzije mogli biti poremećeni (398). Konzistentno s ovom hipotezom O'Connor i suradnici su otkrili snižene serumske vrijednosti katestatina ne samo u utvrđenim slučajevima esencijalne hipertenzije nego i u normotenzivnih potomaka (399) što govori u prilog ulozi rane deficijencije katestatina u patogenezi i razvoju AH-e i sugerira mehanizam koji ju veže s katestatinom. Moguća molekularna osnova ovih opservacija je distorzija peptidnog kostura katestatina kojom se mijenja fiziološka interakciju katestatina s mnogim nizvodnim molekulama s reperkusijom na opseg inhibicije kateholamina (400).

Obrnuti odnos između ChgA i katestatina u hipertenziji može se objasniti smanjenom konverzijom ChgA u katestatin. Točnije, proces konverzije ChgA u katestatin u miokardu je nedostatan zbog hiperglikozilacije u pojedinaca sa zatajenjem srca (401). Recentna klinička istraživanja ukazuju na to da katestatin može biti autokrini atenuator upale kardiomiocita u arterijskoj hipertenziji smanjujući upalu posredovanu makrofagima (402).

Zatajenje srca

Zatajenje srca pojavljuje se u 36% bolesnika liječenih dijalizom (403). Patogeneza ovisi o HLK-e, valvularnim greškama, kroničnoj hiperhidraciji, anemiji i mogućem opterećenju zbog arteriovenske fistule (404). Sindrom je karakteriziran interakcijom disfunkcionalnog miokarda, SŽS-a i katestatina kao jednog od ključnih kontraregulatornih neurohumoralnih mehanizama (405).

Hiperaktivnost SŽS-a ima ključnu ulogu u patogenezi ZS-a kroz indukciju porasta efektivnog cirkulirajućeg volumena i mobilizaciju tekućine iz splahnika uz konsekutivni porast centralnog venskog tlaka i kongestiju (406). Prema Janssonu bazalna vrijednost ChgA u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom povezana je s dugoročnim porastom ukupne smrtnosti (407). Peng i suradnici (408) su prvi istražili prognostički značaj katestatina u bolesnika s kroničnim ZS i dokazali su da je katestatin snažni i neovisni faktor rizika za KV ([HR 1,52 (95% CI 1,02-2,25), $P < 0,039$)] smrt i tek rubno povezan sa smrću zbog svih uzroka. Istodobno, bolesnici s koncentracijom katestatina u najvišoj tercili s graničnom vrijednošću 1,096 ng/mL imali su značajan rizik za KV i smrt zbog svih uzroka. Može se zaključiti da koncentracija katestatina predstavlja neovisni čimbenik rizika za KV i smrt zbog svih uzroka u bolesnika s kroničnim ZS pružajući dodatnu informaciju uz druge poznate prognostičke pretkazatelje.

Razina katestatina postepeno opada progresijom iz stupnja A u stupanj C zatajenja srca prema ACC/AHA (engl. *American College of Cardiology/American Heart Association*) kriterijima (409). Ovo bi moglo imati kliničko značenje jer stupanj B pretpostavlja prisutnost strukturnog oštećenja srca bez simptomatologije što bi značilo da niske vrijednosti katestatina mogu otkriti asimptomatske bolesnike s već prisutnim strukturnim oštećenjem srca.

U studiji Liua i suradnika (410) plazmatske vrijednosti katestatina su bile više u bolesnika sa zatajenjem srca u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0,001$). Nadalje, u podgrupi bolesnika s umjerenim i teškim zatajenjem srca prema NYHA klasifikaciji oni su ishemijskom etiologijom ZS-a su imali neovisno značajno više vrijednosti katestatina. Za diskriminaciju između navedenih podskupina BNP je postigao vrijednost područja ispod krivulje (engl. *area under the curve, AUC*) 0,831, dok je katestatin postigao vrijednost 0,626 što sugerira da je proBNP diferentniji za teže stupnjeve zatajenja srca. Nije iznenađujuće što je uz NYHA funkcionalni stadij i etiologiju ZS-a još samo eGFR u regresijskoj analizi bila neovisna determinanta logaritamski-prilagođene vrijednosti katestatina ($P < 0,05$) jer je renalni simpatikus aktiviran u ZS uslijed i prema težini renalne hipoperfuzije i venske kongestije (411). Može se zaključiti da je povišeni katestatin u bolesnika sa ZS dio općeg neurohumoralnog odgovora s ciljem kompenzatorne kardioprotekcije.

1.6.4. Značaj u hemodijaliziranih bolesnika

Uloga katetostatina u bolesnika na HD-i do sada nije dobro razjašnjena i literatura je manjkava. Studija Suna i suradnika (412) je jedini rad u kojem je dokazana povezanost između povišenih vrijednosti katestatina i povećanog KV rizika u bolesnika na HD-i. U studiju (412) je uključeno ukupno 330 bolesnika s prosječnom dobi 64 godine (SD \pm 10,7) koji su u trenutku uključivanja bili na kroničnoj HD-i manje od 18 mjeseci, s uravnoteženom dobi i spolom u odnosu na zdravu kontrolnu grupu. Početne vrijednosti kreatinina, troponina T i katestatina su bile značajno povišene u bolesnika na HD-i u odnosu na zdrave ispitanike. Ukupno je od 329 bolesnika na kraju vremena praćenja umrlo njih 58, i to 29 zbog kardiovaskularne smrti. U usporedbi s podgrupom bolesnika umrlih od nekardiovaskularnih uzroka, bolesnici s KV uzrokom smrti su imali viši sistolički i dijastolički tlak, učestalost ishemijske bolesti srca, BNP, promjer lijeve klijetke na kraju dijastole, troponin T, omjer hiperhidracije (OH) i ukupne tjelesne mase (engl. *overhydration to total body weight ratio*) kao i katestatin (2,2 \pm 0,1 vs 1,8 \pm 0,2 ng/mL) i niže vrijednosti Kt/V (1,3 \pm 0,3 vs 1,5 \pm 0,2; P<0,001) i dnevne diureze (553,9 \pm 88,5 vs 880, 8 vs 177,4 mL; P<0,001).

Analiza preživljenja je pokazala da je stopa srčane smrti bila značajno viša kod serumskih koncentracija katestatina \geq 1,9 ng/mL u odnosu na bolesnike s katestatinom \leq 1,9 ng/mL (Log rank P vrijednost <0,001) dok nije bilo razlike u stopi nekardiovaskularne smrti.

Pronađena je pozitivna linearna korelacija između koncentracije katestatina u plazmi i OH% i negativna linearna korelacija između katestatina i dnevne diureze. Ipak, nije pronajđena značajna povezanost između koncentracije katestatina i plazmatskog troponina T iz čega se može zaključiti da volumni status, a ne ozljeda miokarda, može biti ključan u procesu predviđanja prognoze za hemodijalizirane.

Ova studija je pokazala da hemodijalizirani bolesnici s visokim vrijednostima katestatina imaju 5 puta veći rizik od kardiovaskularne smrti što je konzistentno s prethodno navedenom studijom Penga i suradnika o povezanosti visokih vrijednosti katestatina s rizikom od KV smrti u bolesnika sa zatajenjem srca (408).

1.6.5. Regulacija imunološkog i upalnog odgovora

Zbog visoko kationske strukture katestatina, Takiyyuddin i suradnici su dokazali da N-terminalna domena katestatina (CHGA₃₄₄₋₃₅₈) može inhibirati bakterijski rast bez naznaka hemolitičke aktivnosti (413).

Metz-Boutigue i suradnici (414) su prvi pokazali da stresom stimulirani put dovodi do penetracije katestatina u citoplazmu PMN-a i eliminacije inhibitornog učinka kalmodulina na aktivaciju o *kalciju neovisne fosfolipaze A2* (engl. *calcium independent phospholipase A2, iPLA2*) s efektom proizvodnje lizofosfolipida, induktora otvaranja kalcijevih kanala (engl. SOCs, Store Operated Calcium Channels), ulaska Ca²⁺iona, konsekutivne migracije i kemotaksije mastocita i monocita i, između ostalih, otpuštanja ključnih čimbenika prirodene imunosti poput *NGAL-a*, i *lizozima C*. Ova je studija pokazala važnost katestatina kao medijatora u komunikaciji neuroendokrinog i imunološkog sustava. U animalnom modelu upalne bolesti crijeva Rabbi i suradnici su dokazali da injekcija katestatina značajno smanjuje proupalni odgovor i težinu relapsa (415).

1.6.6. Oksidativni stres

Mohseni i suradnici su prvi opisali ulogu katestatina kao antioksidansa demonstriravši njegovu eksperimentalnu protektivnu ulogu u očuvanju DNA izložene slobodnim kisikovim radikalima (416). Rezultati su pokazali o koncentraciji ovisnu visoku aktivnost katestatina u čišćenju slobodnih radikala poput DPPH (engl. *1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl*), ABTS⁺, (engl. *2,2-azino-bis(3ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)*) i inhibiciji lipidne peroksidacije čime se pokazao kao novi antioksidativni peptid čiju je ulogu i eventualnu terapijsku primjenu potrebno istražiti.

Perrelli i u suradnici (417) su na animalnom modelu dokazali kardioprotektivni učinak infuzije katestatina, tzv. *farmakološko postkondicioniranje*, na štakorskom srcu izloženom ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi (I/R) i oksidativnom stresu.

1.6.7. Regulacija metaboličkih poremećaja

Na mišjim modelima postoji niz dokaza važne uloge katestatina u regulaciji prometa lipida u plazmi i jetri, poboljšanju inzulinske osjetljivosti, smanjenju arterijskog tlaka i povoljnom učinku na debljinu (418). Suprotno učinku inzulina, katestatin inhibira lipogenezu i povećava lipolizu u masnom tkivu inhibicijom $\alpha 2$ adrenoreceptora i modifikacijom leptinske signalizacije (419). Istodobno, stimulira preuzimanje i razgradnju masnih kiselina u jetri, što je pokazano hiperekspresijom gena uključenih u oksidaciju masnih kiselina nakon intraperitonealne injekcije katestatina u miša (419).

Kod miša s prehranom induciranom debljinom (engl. *mice with diet-induced obesity, DIO mice*) kojemu je intraperitonealno apliciran katestatin Ying, Mahata i suradnici (420) dokazali su više povoljnih učinaka uključujući povoljniji lipidni profil, manje vrijednosti inzulina u plazmi, smanjenu ekspresiju proinflamatornih i gena uključenih u glukoneogenezu i inhibiciju infiltracije monocita-makrofaga što je sve rezultiralo poboljšanjem inzulinske osjetljivosti.

Produbljujući dokaze u istom smjeru, Dasgupta, Mahata i suradnici (421) su prvo *in silico* modeliranjem, a zatim i na kulturi hepatocita potvrdili da katestatin učinkom na ključne proteine endoplazmatskog retikuluma -*PERK-kinazu-eIF2 α* (engl. *double-stranded RNA-dependent protein kinase-like ER kinase-PERK-eukaryotic translation initiation factor 2 α -eIF2 α*), *IRE1 α – XBP1* (engl. *inositol-requiring 1 α -X-box-binding protein*) i *ATF6 α* (engl. *activating transcription factor-6 α*) smanjuje stres endoplazmatskog retikuluma induciran debljinom preko upalnog fenotipa monocita-makrofaga i time poboljšava inzulinsku osjetljivost hepatocita.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U skladu s navedenom problematikom **glavni ciljevi istraživanja su:**

1. Utvrditi razliku u razini katestatina između bolesnika liječenih hemodijalizom i kontrolne skupine ispitanika.

2. Utvrditi razliku kardiovaskularnog rizika procijenjenog tkivnim razinama produkata uznapredovale glikacije između bolesnika liječenih hemodijalizom i kontrolne skupine ispitanika.

Glavne hipoteze istraživanja su:

1. Razina katestatina bit će značajno viša u bolesnika liječenih hemodijalizom u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika.

2. Kardiovaskularni rizik procijenjen tkivnim razinama završnih produkata uznapredovale glikacije biti će značajno veći u bolesnika liječenih hemodijalizom u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika.

3. Razine katestatina će imati pozitivnu povezanost sa zbrojevima procjene nutritivnog i upalnog statusa u bolesnika liječenih hemodijalizom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1.1. Ispitanici

U istraživanje je uključen 91 ispitanik liječen HD-om u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Split. U kontrolnu skupinu uključeno je 70 zdravih ispitanika koji su po antropometrijskim značajkama bili usklađeni s ispitivanom skupinom. Inicijalno je izvršen probir na 116 ispitanika na HD-i od kojih je 91 ispitanik zadovoljilo kriterije za uključanje u studiju (**Tablica 6**).

Tablica 6. Kriteriji uključenja i isključenja ispitanika u istraživanje tijekom bolničke obrade

UKLJUČNI KRITERIJI	ISKLUČNI KRITERIJI
	<i>Prisutnost jednog kriterija u posljednja tri mjeseca</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Muški i ženski ispitanici ≥ 18 i ≤ 90 godina starosti▪ Hemodijaliza u trajanju od barem godinu dana s tri dijalizna postupka tjedno▪ Hemodinamska stabilnost za vrijeme postupka dijalize▪ Doza dijalize mjerena odstranjenjem ureje: $Kt/V \geq 1,2$▪ Indeks tjelesne mase (ITM) $\geq 18,5$ i ≤ 35 kg/m^2▪ Hemoglobin A1c (HbA1c) $< 9\%$	<ul style="list-style-type: none">▪ Bolničko liječenje▪ Evidentna cerebrovaskularna bolest▪ Akutno zatajenje srca i akutni koronarni sindrom▪ Rezistentna arterijska hipertenzija▪ Anemija (Hb < 100 g/L)▪ Alkoholizam ili zlouporaba narkotika▪ Transfuzijsko liječenje▪ Akutna ili kronična bolest jetre▪ Korištenje antibiotika, citostatika, glukokortikoida ili drugih lijekova koji bi mogli interferirati s rezultatima▪ Sustavna autoimuna ili imunološka bolest▪ Aktivna maligna bolest

U kontrolnoj skupini nalazilo se 70 zdravih ispitanika koji su dali pristanak na sudjelovanje u studiji. Ispitanici su bili volonteri regrutirani u Kliničkom bolničkom centru Split. Urađen je probir kontrolne skupine ispitanika na prisutnost simptoma koji bi ukazivali na bubrežne bolesti. Odsutnost bubrežne bolesti definirana je s $eGFR > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Ukoliko je bilo koji od navedenih kriterija bio prisutan u ispitanika, bili bi isključeni iz studije. Inicijalno je uključeno 75 ispitanika, ali 5 je isključeno zbog nezadovoljavanja kriterija istraživanja.

Ispitanicima je nadomještana bubrežna funkcija postupkom intermitentne bikarbonatne hemodijalize dijalizatorima FX8 i FX 60 (Fresenius, Bad Homburg, Njemačka) s koeficijentom ultrafiltracije (Kuf) $> 20 \text{ mL/mmHg/h}$ uz protok dijalizata (Qd) 375-450 mL/min, protok krvne pumpe (Qb) 250-300 mL/min i standardnu heparinizaciju sustava niskomolekularnim heparinom (engl. *low-molecular weight heparin, LMWH*). Temperatura dijalizata je održavana u rasponu 36-37 °C.

Procjenu veličine uzorka izračunali smo pomoću statističkog programa MedCalc za Windows, verzija 17.9.4. (MedCalc Software, Ostend, Belgija), koristeći podatke dobivene pilot istraživanjem na 10 ispitanika na HD-i odabranih slučajnim odabirom i 10 kontrolnih ispitanika. Za izračun je korištena vrijednost katestatina koja je predstavljala jedan od glavnih ishoda istraživanja, koja je u bolesnika liječenih HD-om iznosila $30,12 \pm 18,71 \text{ ng/mL}$, a u kontrolnih ispitanika $2,87 \pm 1,78 \text{ ng/mL}$. Uz α pogrešku od 0,05 te snagu istraživanja od 90% izračunata je potrebna veličina uzorka: 6 ispitanika po skupini. Za osiguranje veće snage studije uključio se značajno veći broj ispitanika.

3.1.2. Postupci

3.1.2.1. Antropometrijska mjerenja, klinički pregled i mjerenje tlaka

Svim ispitanicima uključenima u istraživanje uzeti su detaljni anamnestički podatci, izvršen je fizikalni pregled te antropometrijska mjerenja. Tjelesna masa i visina izmjereni su na kalibriranoj vagi i visinomjeru (Seca, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo). Opseg struka je mjereno u stojećem stavu na srednjoj udaljenosti između dna rebrenog luka u srednjoj aksilarnoj liniji i vrha ilijačnih krista. Opseg bokova je mjereno na razini najvećeg opsega glutealnih mišića, a iznad linije koja spaja velike trohantere bedrenih kostiju. Opsezi su mjereni centimetarskom trakom maksimalne duljine 200 cm uz preciznost 0,5 cm. Iz

prikupljenih antropometrijskih mjerenja izračunati su indeks tjelesne mase (ITM) prema formuli $ITM = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina (m}^2\text{)}$, omjer struka i bokova (engl. *waist-to-hip ratio, WHr*) mjeren podjelom opsega struka sa opsegom bokova te omjer obujma struka i visine (engl. *Waist to height ratio, WHtR*) koji je izračunat prema formuli $WHtR = \text{obujam struka (cm)} / \text{tjelesna visina (cm)}$.

Za potrebe nutritivnih zbrojeva kaliperom ili šestarom za mjerenje kožnih nabora po Harpendenu (maksimalni raspon 60 mm; tlak na duplikaturi kože 10 g/mm²) na nadlaktici je mjerena debljina kožnog nabora iznad tricepsa (engl. *Triceps skin fold thickness, TSFT*) radi procjene masnog tkiva dok je procjena mišićne mase temeljem dokaza u bolesnika na HD-i (422) neizravno evaluirana centimetarskom trakom preko opsega (duljine zatvorene krivulje) nedominatne nadlaktice (engl. *Mid upper arm circumference, MUAC*). Naime, procjena debljine preko opsega struka i WHr-a kao i WHtR su se pokazali boljim prediktorima smrtnosti u usporedbi s ITM-om u predijaliznih i dijaliziranih bolesnika, a opseg struka je statistički značajno korelirao s visceralnom pretilošću (423).

Za mjerenje arterijskog tlaka korišten je standardni živin tlakomjer (Diplomat, Rudolf Reister GmbH, Jungingen, Njemačka; mjerni raspon 0-300 mmHg) s primjerenim veličinama orukvice, a vrijednosti arterijskog tlaka su zapisivane nakon najmanje dva mjerenja. Ispitanici su prije mjerenja arterijskog tlaka mirovali u sjedećem položaju 10 minuta s nadlakticom postavljenom u razini srca. Mjerenje je urađeno na nedominantnoj ruci i/ili bez arteriovenske fistule (AVF) kao krvožilnog pristupa. Nadalje, relevantni podatci o bolesnicima uključenima u istraživanje uzeti su iz medicinske dokumentacije.

3.1.2.2. Uzorkovanje krvi i biokemijske analize

Uzorci krvi su sakupljeni svim ispitanicima u jutarnjim satima, a nakon najmanje 10-satnog posta. Svi uzorci su analizirani u istom laboratoriju medicinske biokemije od strane iskusnog biokemičara, prateći standardni postupak. Biokemičar je bio zaslijepljen u odnosu na skupine ispitanika. Dio uzoraka je analiziran svakodnevno dok je dio centrifugiran (20 minuta na 2000 okretaja/minuti na temperaturi od 4 °C), alikvotiran i pohranjen u hladnjak na -80 °C te je upotrebljen za naknadnu analizu serumskih koncentracija katestatina. Serumaska koncentracija katestatina (kat. br. EK-053-27CE, EIA kit, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, SAD) je određena dvostrukim enzim-imunoadsorpcijskim testom (ELISA). Prema tehničkim specifikacijama, osjetljivost testa za katestatin iznosila je 0,05 ng/mL s

linearnim rasponom detekcije od 0,05 do 0,92 ng/mL i mjernim rasponom od 0 do 100 ng/mL. Koeficijenti varijabilnosti unutar testa bili su <10% odnosno <15% između testova. Razina hs-CRP-a određena je lateks turbidimetrijskom metodom (Abbott Laboratories, Chicago, SAD), dok je hemoglobin A1c (HbA1c) određen tekućom kromatografijom visoke razlučivosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC) (Human Diagnostics Wiesbaden, Njemačka). Uzorci krvi za analizu intaktnog parathormona (iPTH) skupljeni su u epruvete bez heparina, etilendiamino-tetraoctene kiseline (EDTA) i natrijevog-citrata. Razina PTH određivana je testom druge generacije, tj. radioimunoesejem za in vitro određivanje paratiroidnog hormona u ljudskom serumu i plazmi (Beckman Coulter Immunotech, Francuska). Mokraćna kiselina, ureja, kreatinin, proteini, albumini i željezo, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i trigliceridi su analizirani standardnim biokemijskim procedurama (Abbot, SAD) kao i parametri hematograma (Siemens AG, Njemačka). Koncentracije elektrolita su određene standardiziranom metodom potencimetrije.

3.1.2.3. Mjerenje tkivnih razina AGEs

Mjerenje razina produkata uznapredovale glikacije vršilo se neinvazivnim putem, metodom autofluorescencije kože (SAF) koristeći uređaj za mjerenje razina AGEs: AGE-Reader SU (DiagnOptics Technologies BV, Groningen). Mjerenje se izvodilo na području kože podlaktice, bilo je potpuno bezbolno, a konačna vrijednost AGEs se odredila nakon tri uzastopna mjerenja kojima je izračunata srednja vrijednost. Ispitanici su prethodno upozoreni, a što je provjereno intervjuem pred samo mjerenje, da ne smiju nanositi na kožu podlaktica dnevne kreme 24 sata prije, kreme za sunčanje 4 dana i kreme za samotamnjenje 14 dana jer neki od proizvoda mogu povećati SAF do 298% (424).

Neinvazivne tehnike analize tkivne autofluorescence i akumulacije AGEs poznate su otprije (425). Meerwaldt je 2004. godine sa suradnicima razvio AGE-Reader (**Slika 4**) instrument koji mjeri AGEs na fizikalnom principu autofluorescencije emitirajući ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*, UV) svjetlo valne duljine do 370 nm što dovodi do aktivacije svojstva autofluorencije određenih AGEs u koži (426).



Slika 4. AGE-Reader i način mjerenja na podlaktici (prilagođeno prema www.diaoptics.com i www.age-reader.com, upute za upotrebu).

Različiti fluorescentni AGEs imaju svoj karakterističan spektar valnih duljina pobuđivanja (u rasponu 300-420 nm) i emisije fotona (420-600 nm), ali većinom se radi o vršku emisije s valnom duljinom oko 440 nm (426). Autofluorescencija se izražava u arbitrarnim jedinicama (AU) kao omjer između prosječnog intenziteta emisije i prosječnog intenziteta pobuđivanja u gore navedenim rasponima i zatim se množi sa 100 radi kompenzacije učinka pigmentacije kože na autofluorescenciju uslijed apsorpcije svjetlosti (427).

Postotak reflektivnosti (*engl. the skin reflectance percentage, SR%*) ili SAF% se automatski računa prema prosječnim intenzitetima refleksije UV svjetla s kože prema referentnoj vrijednosti za bijelačku populaciju u rasponu pobuđivanja od 300-420 nm (428). Ovo omogućava vjerodostojno mjerenje SAF-a neovisno o boji kože ako je SR% između 6-10% što pokriva tipove kože prema Fitzpatricku od I-IV razreda (428). Fitzpatrickova ljestvica je semikvantitativna klasifikacija pigmentacije kože i odgovora na valnu duljinu UV svjetla (10-400 nm) s razredima od I-VI inkrementalno prema tamnijoj puti (429).

Validacijska istraživanja su pokazala da je količina SAF u rasponu od 420-600 nm mjerena AGE-čitačem snažno povezana s tkivnom akumulacijom AGEs s povišenim intenzitetom u bolesnika na HD-i i najvišim vrijednostima u podskupine dijaliznih bolesnika sa šećernom bolešću (430).

3.1.2.4. Nutritivne ljestvice za procjenu statusa uhranjenosti

Svim uključenim ispitanicima na HD-i su određeni zbrojevi procjene upalnog i nutritivnog statusa: zbroj pothranjenosti na dijalizi, DMS (engl. *Dialysis Malnutrition Score*) i zbroj pothranjenosti i upale, MIS (engl. *Malnutrition-Inflammation Score*). Na temelju komponenti konvencionalne kvalitativne subjektivne općenite procjene nutritivnog statusa, SGA (engl. *Subjective Global Assessment*) temeljene na anamnezi prehrane i fizikalnom pregledu subkutane masti i gubitka mišićne mase Kalantar Zadeh i suradnici prvo su razvili kvantitativnu DMS ljestvica koje se sastoji od 7 SGA komponenti s rasponom od 7 (uredan status uhranjenosti) do 35 (teška malnutricija) (431) (Privitak 1). S ciljem poboljšanja DMS skale K. Zadeh i suradnici su na već postojeće SGA komponente dodali indeks tjelesne mase (ITM) i dva negativna reaktanta upalne faze i nutritivna biomarkera, serumski albumin i ukupni kapacitet vezanja željeza, TIBC (engl. *total iron binding capacity*) kao praktični ekvivalent razine transferina i 2001. godine prvi put predstavili MIS ljestvicu (432).

Upitnik (MIS) se sastoji od 4 dijela:

A. Bolesnikova povijest bolesti:

1. Promjena *suhe* tjelesne mase
2. Unos prehrambenih namirnica
3. Probavni simptomi
4. Funkcionalni kapacitet povezan sa prehrambenim navikama
5. Komorbiditeti što uključuje i vrijeme od početka liječenja postupkom hemodijalize

B. Fizički pregled:

6. Smanjenje masnih zaliha ili gubitak potkožnog masnog tkiva
7. Znakovi gubitka mišićne mase

C. Indeks tjelesne mase

8. kategorije ITM

D. Laboratorijski nalazi:

9. Serumski albumin
10. Serumski TIBC

Svaka komponenta (1.-10.) ima četiri razine težine koje se boduju ocjenama od 0 (bez promjena ili poboljšanje određenih kategorija; normalno) do 3 (najviši stupanj pogoršanja unutar kategorije; vrlo teško) s ukupnim brojem bodova 0-30, inkrementalno prema višem stupnju uremijske pothranjenosti i rizika ukupne smrtnosti (433). Samo je MIS skala, a ne

SGA i DMS, bila značajno linearno povezana s razinom kreatinina, hematokritom, CRP-om i prospektivnom hospitalizacijom u prvoj godini kao i s prospektivnom smrtnošću.

3.1.3. Statistička raščlamba

Za statističku analizu podataka koristili smo statistički program MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgija, verzija 17.4.1). Za procjenu normalne distribucije podataka koristili smo Kolmogorov-Smirnov test. Kontinuirane podatke prikazali smo kao srednju vrijednost \pm standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon, IQR), dok smo kategorijske podatke prikazali kao cijele brojeve i postotke (%). Za analizu kontinuiranih podataka između dvije skupine koristili smo Studentov t-test ili Mann-Whitney U test, ovisno o pravilnosti distribucije. U analizi kategorijskih podataka korišten je hi-kvadrat (χ^2) test ili Fisherov egzaktni test. Za analizu povezanosti između katestatina i različitih varijabli korištena je Pearsonova i Spearmanova metoda korelacije. Nadalje, bolesnike na HD-i podijelili smo u tercile prema razinama AGEs-a, a razine katestatina smo usporedili koristeći jednosmjernu analizu varijance (ANOVA) s *post-hoc* Scefte testom. Konačno, proveli smo multiplu linearnu regresijsku analizu prilagođenu za dob, spol, antropometrijska mjerenja, trajanje dijalize, MIS, DMS i AGEs kako bismo odredili neovisne signifikantne prediktore plazmatskih razina katestatina. Statistička značajnost je definirana kao $P < 0,05$.

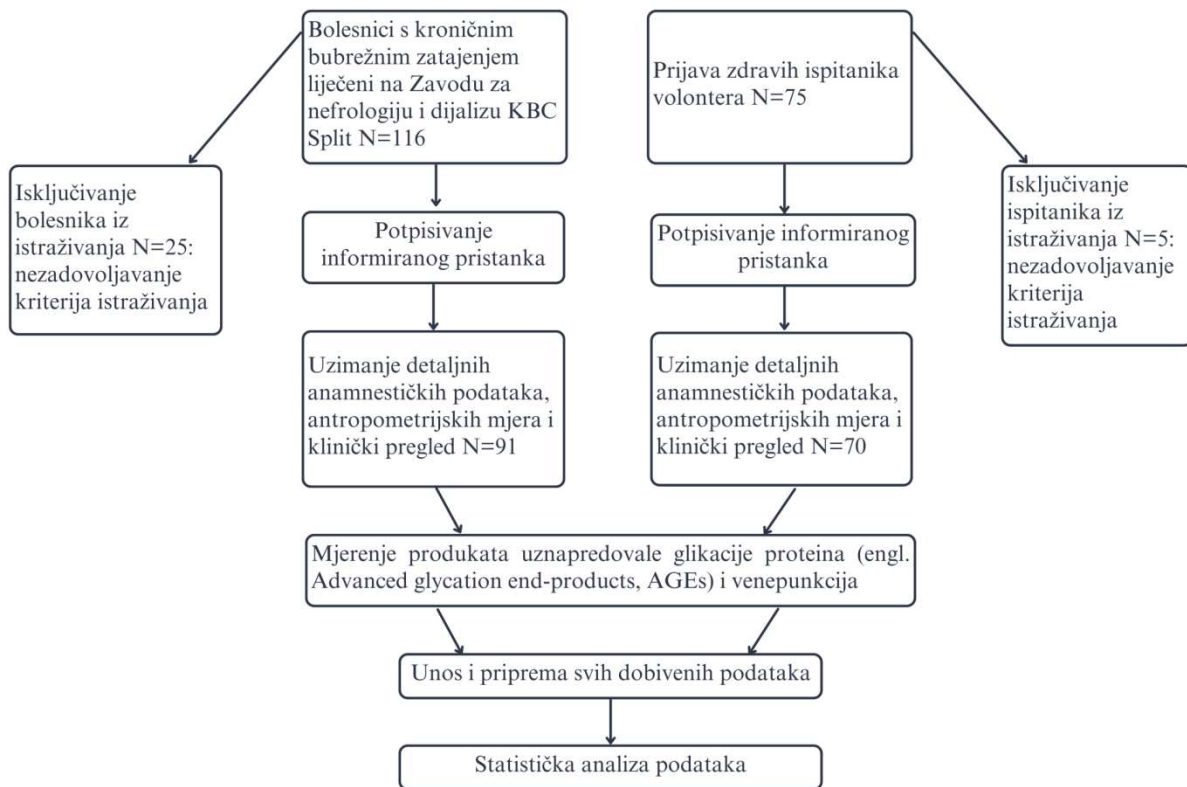
3.1.4. Etička načela

Istraživanje je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji i njenim dopunama. Postupci koji su korišteni u predloženom istraživanju su opisani u Temeljnomo obrascu za prijavu znanstvenog istraživanja na ljudima. Predloženo istraživanje odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (500-03/18-01/31; Split, 12.06.2018.). Svi ispitanici su dali usmeno odobrenje za sudjelovanje u studiji te su potpisali informirani pristanak prije početka ispitivanja.

4. REZULTATI

4.1. Osnovne kliničke, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika

Od ukupno 116 ispitanika na hemodijalizi razmatranih za istraživanje ukupno je 91 bolesnik uključen u analizu nakon primjene definiranih kriterija uključenja i isključenja (**Slika 5**).



Slika 5. Hodogram uključenih i isključenih ispitanika u istraživanju

U istraživanje su u nešto većem broju uključeni muškarci (N=58, 63,7% svih ispitanika na HD-i), a prosječna dob istraživane hemodijalizne populacije je bila 68,3±12,6 godine. Medijan trajanja KBB-i u grupi hemodijaliziranih prije početka bubrežnog nadomjesnog liječenja je bio 11 godina (7,0-26,5), a medijan liječenja HD-om 4 godine (2,0–8,0). Dnevna diureza odnosno medijan ostatne bubrežne funkcije u hemodijaliziranih je bio 200,0 mL (0-1075). Među hemodijaliziranima je bilo 29 (31,9%) bolesnika s dijagnozom šećerne bolesti dok je u kontrolnoj grupi bilo 14 (20,0%) dijabetičara. Nije bilo statistički značajne razlike između populacije ispitanika na HD-i i kontrolne grupe u spolu i dobi,

antropometrijskim parametrima, vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Prosječni bodovni zbroj pothranjenosti i upale (MIS) za dijalizirane bio $13,8 \pm 4,04$, a modificirana subjektivna procjena pothranjenosti na dijalizi (*DMS*) bila je $7,17 \pm 3,88$. Temeljne karakteristike ispitanika su prikazane u **Tablici 7**.

Tablica 7. Temeljne laboratorijske, antropometrijske i kliničke karakteristike uključenih ispitanika

VARIJABLA	HD skupina (N=91)	Kontrolna skupina (N=70)	P*
Muški spol	58 (63,7)	34 (68,0)	0,612
Dob, godine	68,3±12,6	67,2±12,1	0,577
Tjelesna težina, kg	74,9±14,9	75,3±14,7	0,865
Tjelesna visina, cm	174,1±9,6	176,3±8,1	0,125
Indeks tjelesne mase, kg/cm ²	24,5±4,8	23,9±3,8	0,391
Opseg struka, cm	98,7±12,5	96,1±11,1	0,171
Opseg kuka, cm	103,3±10,7	100,6±15,6	0,195
Sistolički tlak prije HD, mmHg	135,1±27,4	-	-
Sistolički tlak nakon HD, mmHg ‡	123,2±27,5	118,5±7,1	0,117
Dijastolički tlak prije HD, mmHg	70,1±16,1	-	-
Dijastolički tlak nakon HD, mmHg ‡	69,3±14,7	72,1±8,2	0,137
Šećerna bolest	29 (31,9)	14 (20,0)	0,091
Pušenje	28 (30,8)	24 (34,3)	0,636
Trajanje KBB-i, godine ⁺	11 (7,0-26,5)	-	-
Trajanje HD liječenja, godine	4,0 (2,0-8,0)	-	-
Rezidualna dnevna diureza, mL	200,0 (0-1075,0)	-	-
Liječenje eritropoetinom	77 (84,6)	-	-
AVF kao krvožilni pristup za HD [#]	48 (52,7)	-	-
Privremeni CVK [#]	27 (29,7)	-	-
Trajni (tunelirani) CVK [#]	16 (17,6)	-	-
Zbroj pothranjenosti na dijalizi (DMS)	13,8±4,0	-	-
Zbroj pothranjenosti i upale (MIS)	7,1±3,8	-	-

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija), medijan (interkvartilni raspon) ili cijeli broj (%).

* t-test za neovisne uzorke, Mann-Whitney U test ili hi-kvadrat test

‡ uzorkovanje krvi nakon dijalize se odnosi samo na grupu hemodijaliziranih (HD) ispitanika

‡ vrijeme od postavljanja dijagnoze kronične bubrežne bolesti

krvožilni venski pristup za provođenje hemodijalize

Kratice: KBB, kronična bolest bubrega; CVK, centralni venski kateter; HD, hemodijaliza; AVF: arteriovenska fistula; DMS, dialysis malnutrition score; MIS, malnutrition inflammation score

Statistički je značajna razlika između hemodijaliziranih i kontrolne grupe u laboratorijskim pokazateljima jer su ispitanici na HD-i imali višu serumsku koncentraciju CRP-a ($P < 0,001$), glukoze natašte ($P = 0,003$), fosfora ($P < 0,001$), PTH ($P < 0,001$), mokraćne kiseline ($P < 0,005$), kreatinina ($P < 0,001$) i ureje ($P < 0,001$). U kontrolnoj grupi je pronađena značajno viša koncentracija eritrocita ($P < 0,001$), hemoglobina ($P < 0,001$), hematokrita ($P < 0,001$), željeza ($P < 0,001$), kalija ($P < 0,001$), ukupnih proteina ($P < 0,001$), albumina ($P < 0,001$) i natrija ($P = 0,024$) što je prikazano u **Tablici 8**.

Tablica 8. Laboratorijski parametri hemodijaliziranih bolesnika

VARIJABLA	HD skupina (N=91)	Kontrolna skupina (N=70)	P*
Eritrociti, $\times 10^{12}/L$	3,7±0,5	4,3±0,6	<0,001
Hemoglobin, g/L	110,7±10,6	137,5±11,9	<0,001
Hematokrit, %	0,34±0,03	0,42±0,05	<0,001
MCV, fL	91,9±6,9	92,2±6,2	0,776
Željezo, $\mu\text{mol}/L$	11,4±5,2	16,8±4,8	<0,001
Ukupni proteini, g/L	65,9±5,2	71,5±5,7	<0,001
Albumini, g/L	38,5±3,0	43,1±2,8	<0,001
Kreatinin prije HD, $\mu\text{mol}/L$	833,8±186,1	-	-
Kreatinin nakon HD, $\mu\text{mol}/L$ ‡	335,5±103,5	82,8±16,8 ⁺	<0,001
Ureja prije HD, mmol/L	23,8±6,2	-	-
Ureja nakon HD, mmol/L ‡	8,1±3,5	6,2±2,1 ⁺	<0,001
Kalij prije HD, mmol/L	5,2±0,8	-	-
Kalij nakon HD, mmol/L ‡	3,5±0,3	4,3±0,4 ⁺	<0,001
Urati, $\mu\text{mol}/L$	345,2±74,6	312,5±68,4	0,005
Natrij, mmol/L	138,4±3,2	139,6±3,4	0,024
Kalcij, mmol/L	2,27±0,17	2,32±0,12	0,038
Fosfor, mmol/L	1,6±0,5	1,1±0,3	<0,001
Kloridi, mmol/L	101,9±3,2	102,2±3,3	0,566
PTH, pmol/L	37,0 (17,0-56,0)	5,0 (4,0-6,0)	<0,001
Glukoza natašte, mmol/L	6,7±3,1	5,5±0,7	0,003
CRP, mg/L	4,5 (1,5-8,5)	0,8 (0,4-1,8)	<0,001
Ukupni kolesterol, mmol/L	4,4±3,1	4,6±2,9	0,677
HDL-kolesterol, mmol/L	1,08±0,36	1,12±0,24	0,424
LDL-kolesterol, mmol/L	2,2±1,0	2,4±1,1	0,109
Trigliceridi, mmol/L	1,96±1,04	1,84±0,98	0,458

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) ili medijan.

* t-test za neovisne uzorke ili Mann-Whitneyev test

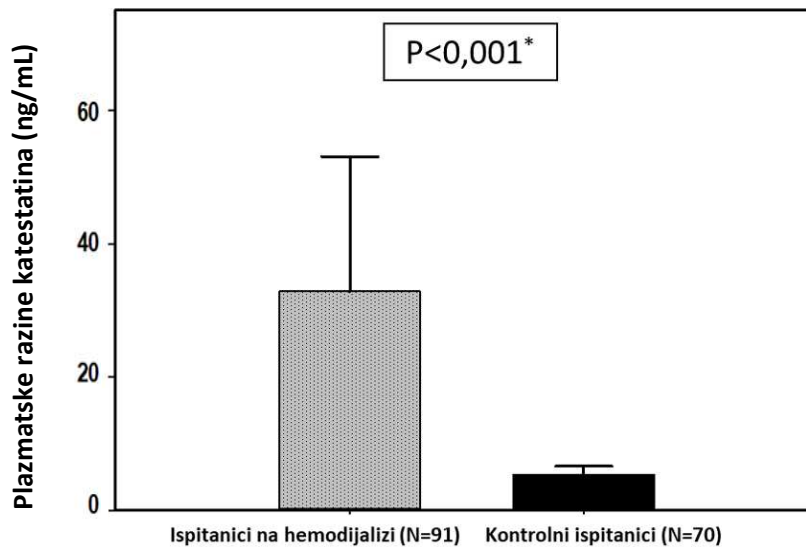
‡ vrijednosti natašte za kontrolnu grupu

‡ laboratorijske vrijednosti nakon dijalize odnosi se samo na grupu HD ispitanika

Kratice: MCV, prosječni volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume*); PTH, paratiroidni hormon; CRP, C-reaktivni protein; HDL, lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*); LDL, lipoprotein niske gustoće (engl. *low – density lipoprotein*); HD, hemodijaliza

4.2. Katestatin (CST)

Plazmatske koncentracije katestatina bile su značajno više u hemodijaliziranih u usporedbi s kontrolnom grupom ($32,85 \pm 20,18$ prema $5,39 \pm 1,24$ ng/mL, $P < 0,001$) što je prikazano na **Slici 6**.

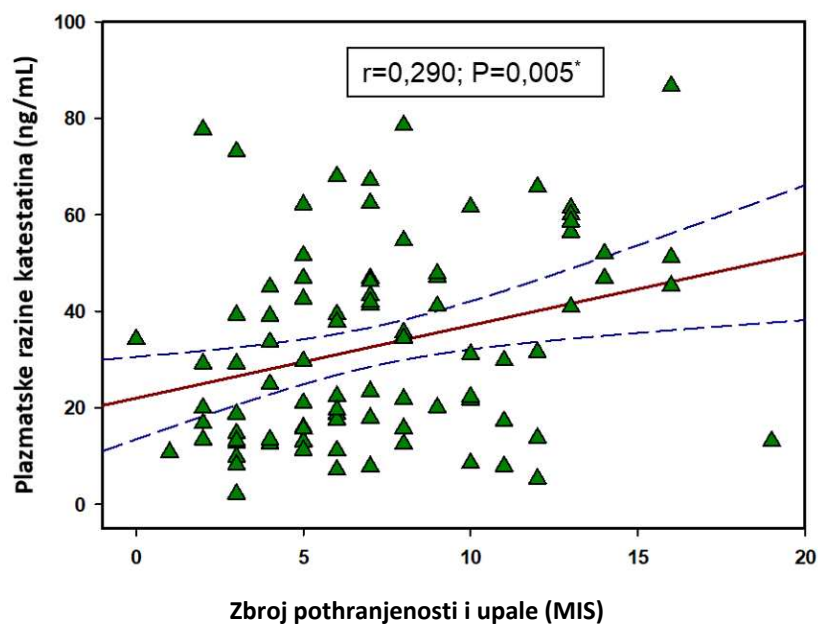


Slika 6. Plazmatske koncentracije katestatina u hemodijaliziranih (N=91) i kontrolnoj grupi (N=70). Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm SD.

* t-test za nezavisne uzorke

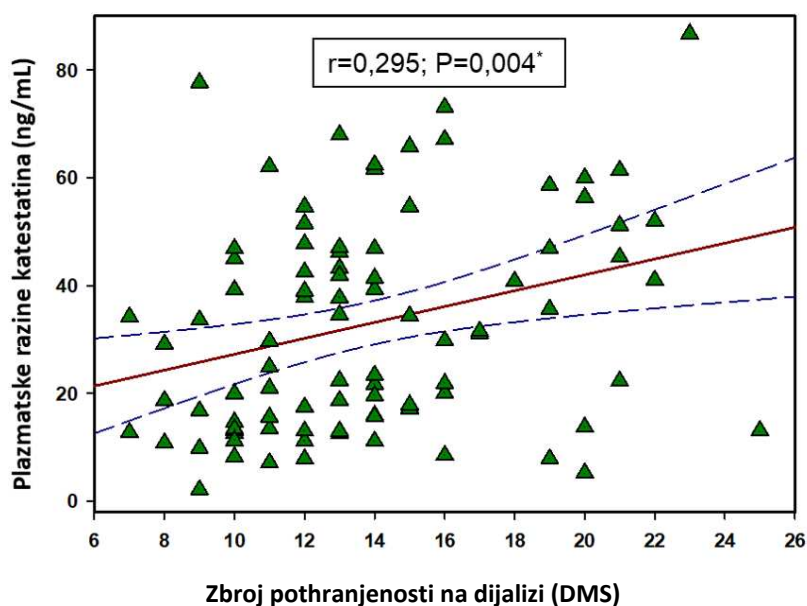
Također, pronađena je statistički značajna povezanost između serumskog CST i dobi ($r=0,290$, $P=0,005$) i negativna povezanost između CST i serumskog kreatinina prije ($r=-0,245$, $P<0,019$) i poslije dijalize ($r=-0,225$, $P=0,032$).

Pronađena je značajna pozitivna korelacija između plazmatskog katestatina s obje ljestvice nutritivnog probira za dijalizirane, MIS ($r=0,290$, $P=0,005$) i DMS ($r=0,295$, $P=0,004$) što je prikazano na **Slikama 7 i 8**.



Slika 7. Povezanost između razina CST i zbroja pothranjenosti i upale na dijalizi (MIS) (N=91).

* pune crvene linije predstavljaju Pearsonov kolefijent korelacije, dok isprekidane plave linije predstavljaju raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI).



Slika 8. Povezanost između razina CST i zbroja pothranjenosti na dijalizi (engl. DMS)

* pune crvene linije predstavljaju Pearsonov kolefijent korelacije, dok isprekidane plave linije predstavljaju raspon pouzdanosti (engl. *Confidence interval*, CI).

Multipla linearna regresijska analiza je pokazala da je koncentracija plazmatskog katestatina kao nezavisna varijabla povezana s dobi ($\beta \pm SE$, $0,31 \pm 0,14$, $P=0,042$), opsegom struka ($\beta \pm SE$, $0,49 \pm 0,24$, $P=0,048$) i razinama AGEs ($\beta \pm 1,25$, $P < 0,001$) nakon prilagodbe modela za zbunjujuće faktore spola, dobi, indeksa tjelesne mase (ITM), opsega struka, nutritivnih ljestvica MIS i DMS, razina AGEs i trajanja liječenja HD-om što je prikazano u **Tablici 9**.

Tablica 9. Multipli linearni regresijski model za nezavisne pretkazatelje koncentracije CST

VARIJABLA	β^*	SE [†]	t-vrijednost	P
Spol	-3,36	28,1	-0,85	0,394
Dob, <i>godine</i>	0,31	0,14	2,06	0,042
Indeks tjelesne mase, <i>kg/m²</i>	-0,97	0,65	0,14	0,139
Opseg struka, <i>cm</i>	0,49	0,24	2,0	0,048
Trajanje HD, <i>godine</i>	0,25	0,24	1,04	0,299
MIS	0,95	1,11	0,85	0,393
DMS	-0,01	1,05	-0,01	0,986
Razine AGEs	5,20	1,25	4,16	<0,001

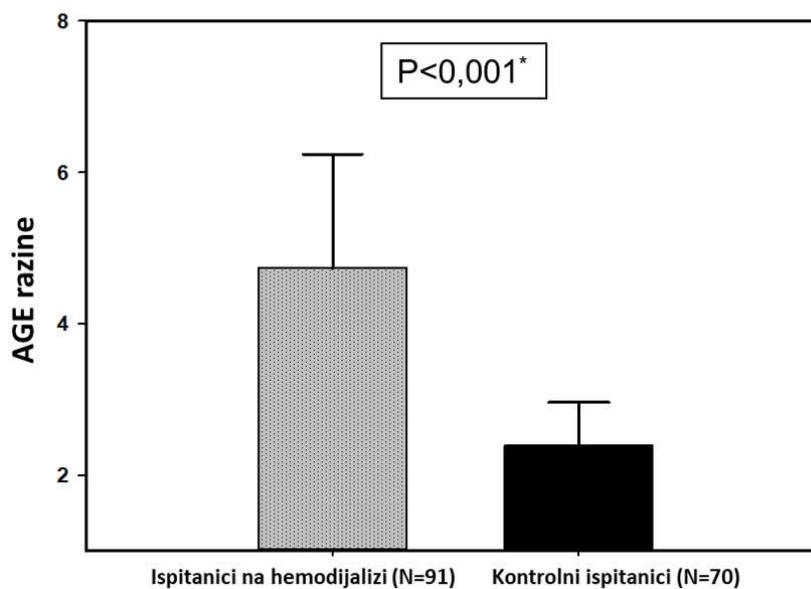
* nestandardizirani koeficijent β .

† standardna pogreška (engl. *standard error, SE*)

Kraticke: AGEs, produkti uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products*); MIS, malnutrition inflammation score; DMS, dialysis malnutrition score

4.3. Produkti uznapredovale glikacije (AGEs)

Razine AGEs u koži su bile značajno povišene u bolesnika na HD-i u odnosu na kontrolnu grupu ($4,74 \pm 1,50$ prema $2,38 \pm 0,57$ AU, $P < 0,001$) što je prikazano na **Slici 9**.

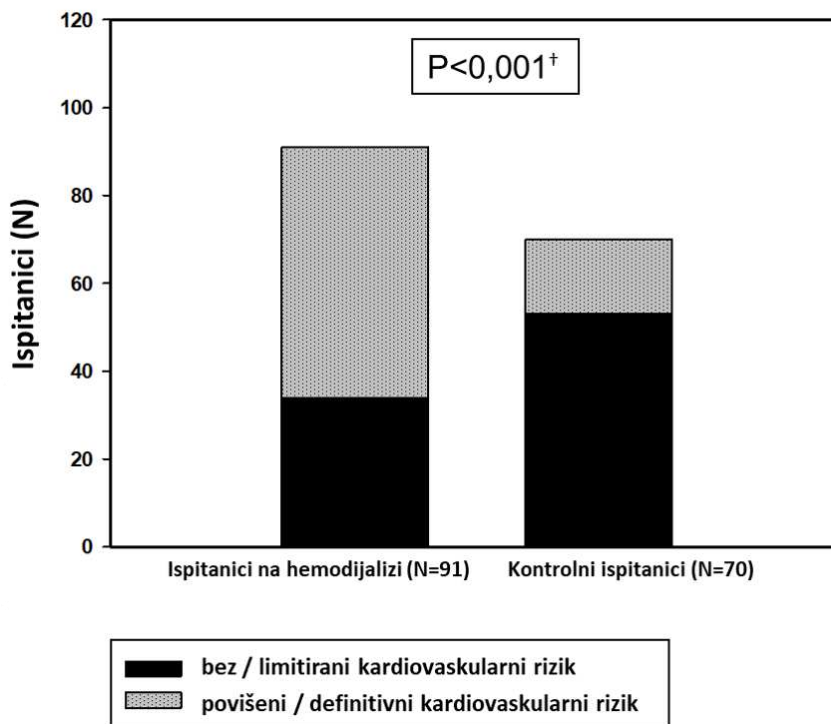


Slika 9. Razine produkata uznapredovale glikacije u hemodijaliziranih i kontrolnoj grupi

* t-test za nezavisne uzorke.

Kratice: AGE, produkti uznapredovale glikacije

Prema AGEs vrijednostima u svih uključenih ispitanika bilo je značajno više hemodijaliziranih s povišenim kardiovaskularnim rizikom u odnosu na kontrolnu grupu (57 (77%) prema 34 (39,1%), $P < 0,001$) što je prikazano na **Slici 10**.



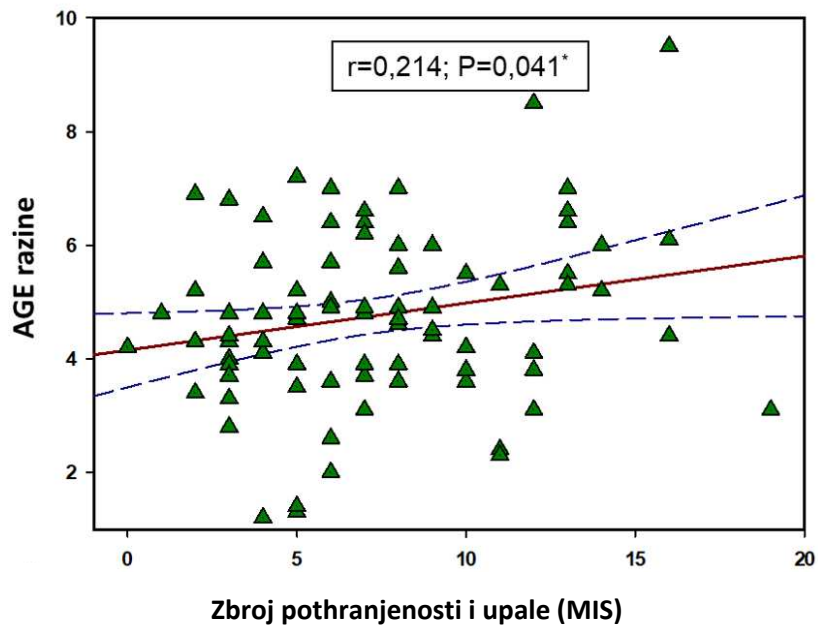
Slika 10. Kategorije kardiovaskularnog rizika prema razinama AGEs u ispitanika

† hi-kvadrat test

Kratice: AGE, produkti uznapredovale glikacije

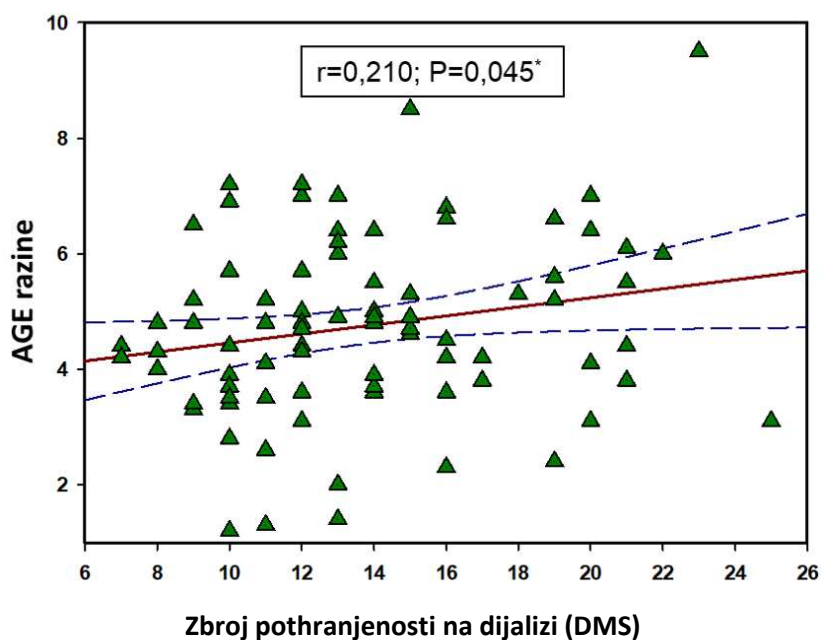
Pronađena je značajna negativna korelacija između AGEs i serumske ureje prije ($r = -0,216$, $P = 0,039$) i poslije ($r = -0,241$, $P = 0,021$) dijalize kao i povezanost AGEs i parametara metaboličkog profila LDL kolesterola ($r = -0,214$, $P = 0,041$), triglicerida ($r = -0,211$, $P = 0,045$) i indeksa tjelesne mase (ITM) ($r = -0,249$, $P = 0,017$). Nije bilo statističke značajne povezanosti AGEs i drugih laboratorijskih, antropometrijskih i kliničkih parametara.

Značajna je povezanost pronadna između razina AGEs i oba integrirana nutritivna zbroja za bolesnike na dijalizi, MIS ($r = 0,214$, $P = 0,041$) i DMS ($r = 0,210$, $P = 0,045$) što je prikazano na **Slikama 11 i 12**.



Slika 11. Povezanost između razina AGE i zbroja pothranjenosti i upale na dijalizi (engl. MIS) (N=91).

* pune crvene linije predstavljaju Pearsonov kolefijent korelacije, dok isprekidane plave linije predstavljaju 95% raspone pouzdanosti (engl. *confidence intervals*, CI)

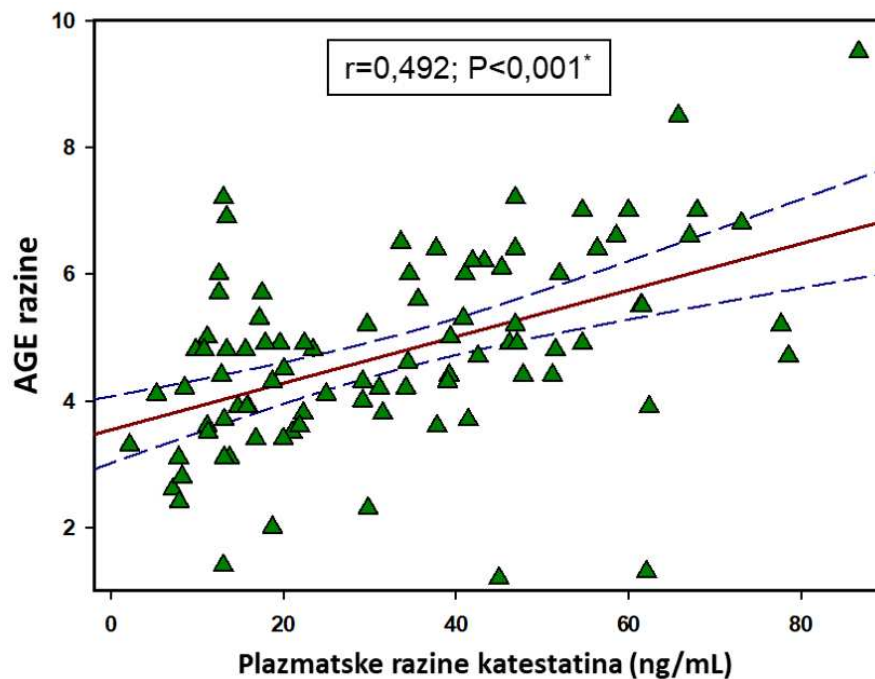


Slika 12. Povezanost između razina AGE i pothranjenosti na dijalizi (engl. DMS) (N=91).

* pune crvene linije predstavljaju Pearsonov kolefijent korelacije, dok isprekidane plave linije predstavljaju 95% raspone pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)

4.4. Međusobna povezanost serumskih koncentracija katestatina i produkata uznapredovale glikacije u ispitanika liječenih hemodijalizom

Pronađena je značajna pozitivna povezanost između CST i AGEs ($r=0.492$, $P<0,001$) u hemodijaliziranih (Slika 13).

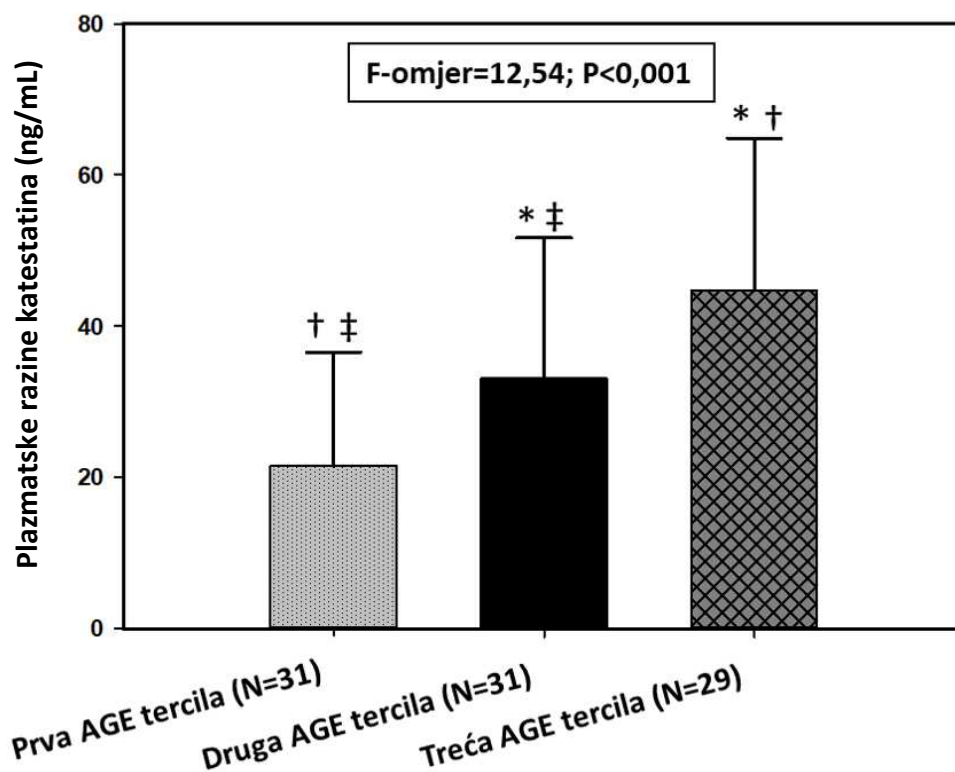


Slika 13. Povezanost između katestatina i razina AGEs u hemodijaliziranih (N=91)

* pune crvene linije predstavljaju Pearsonov koeficijent korelacije, a plave linije 95% raspon pouzdanosti (engl. *confidence intervals*).

Kratice: AGE, produkti uznapredovale glikacije.

Nadalje, nakon podjele hemodijaliziranih na tercile prema razinama AGEs i dalje je postojala značajna razlika u vrijednostima serumskog CST između svake tercile (prva tercila: $21,50 \pm 15,05$ ng/mL, druga tercila: $33,04 \pm 18,64$ ng/mL, treća tercila $44,79 \pm 20,08$ ng/mL, $F=12,54$; $P<0,001$) (Slika 14).



Slika 14. Plazmatska koncentracije katestatina prema tercilama AGE

* $P < 0,05$ prema prvoj tercili AGE

† $P < 0,05$ prema drugoj tercili AGE

‡ $P < 0,05$ prema trećoj tercili AGE

Kratice: AGE, produkti uznapredovale glikacije. Testirano s jednosmjernom analizom varijance (engl. *one way ANOVA*) i *post hoc* Scheffé testom radi utvrđivanja razlika među podskupinama*

4.5. Katestatin i tkivne razine AGEs u odnosu na izabrane laboratorijske, antropometrijske i kliničke parametre u ispitanika liječenih hemodijalizom

Usporedbom analiziranih korelacija katestatina i AGEs sa izabranim parametrima može se dobiti jasniji pregled sličnosti i razlika dva potencijalna biomarkera metaboličkog i kardiovaskularnog rizika u hemodijaliziranih bolesnika (**Tablica 10**).

Tablica 10. Povezanost katestatina i razina AGEs s izabranim laboratorijskim, antropometrijskim i kliničkim parametrima u hemodijaliziranih ispitanika (N=91)

VARIJABLA	KATESTATIN r (P*)	AGEs r (P*)
Ukupni proteini, g/L	-0,083 (0,432)	-0,210 (0,045)
Albumini, g/L	-0,159 (0,133)	-0,167 (0,113)
Kreatinin prije HD, $\mu\text{mol/L}$	-0,245 (0,019)	-0,048 (0,651)
Kreatinin nakon HD, $\mu\text{mol/L}$	-0,225 (0,032)	-0,112 (0,288)
Ureja prije HD, mmol/L	-0,198 (0,060)	-0,216 (0,039)
Ureja nakon HD, mmol/L	-0,143 (0,176)	-0,241 (0,021)
Kalij prije HD, mmol/L	-0,094 (0,373)	-0,002 (0,983)
Kalij nakon HD, mmol/L	-0,122 (0,250)	-0,205 (0,051)
CRP, mg/L	-0,086 (0,419)	0,033 (0,758)
Ukupni kolesterol, mmol/L	0,170 (0,108)	0,164 (0,121)
HDL-kolesterol, mmol/L	0,002 (0,988)	0,098 (0,354)
LDL-kolesterol, mmol/L	0,040 (0,706)	-0,214 (0,041)
Trigliceridi, mmol/L	-0,106 (0,319)	-0,211 (0,045)
Sistolički tlak prije HD, mmHg	-0,059 (0,577)	-0,069 (0,514)
Sistolički tlak nakon HD, mmHg	-0,009 (0,931)	0,112 (0,289)
Dijastolički tlak prije HD, mmHg	0,018 (0,865)	0,021 (0,846)
Dijastolički tlak nakon HD, mmHg	0,084 (0,427)	0,107 (0,311)
Dob, godine	0,290 (0,005)	0,116 (0,272)
Trajanje KBB-i, godine †	0,089 (0,399)	0,111 (0,296)
Trajanje liječenja na HD, godine	0,068 (0,524)	0,060 (0,575)
Indeks tjelesne mase, kg/m ²	-0,172 (0,103)	-0,249 (0,017)
Opseg struka, cm	0,066 (0,531)	-0,084 (0,426)

* Pearsonov ili Spearmanov test korelacije

† vrijeme od dijagnoze kronične bubrežne bolesti

Kratice: AGEs, produkti uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end products*); CRP, C-reaktivni protein; HDL, lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*); LDL, lipoprotein niske gustoće (engl. *low – density lipoprotein*); KBB, kronična bubrežna bolest

Pronađena je statistički značajna negativna povezanost katestatina s kreatininom prije i poslije HD-e i tkivnih razina AGEs i ureje prije i poslije postupka dijalize. Katestatin je bio značajno pozitivno povezan s dobi bolesnika na HD-i. Razine AGEs su se pokazale značajno negativno povezane s ukupnim proteinima i biomarkerima metaboličkog profila LDL-kolesterolom, trigliceridima i indeksom tjelesne mase.

5. RASPRAVA

Zatajenje bubrega je povezano s aterosklerozom, povišenom krutošću arterija i dijastoličkom disfunkcijom. Među bolesnicima koji nadomještaju bubrežnu funkciju HD-om kardiovaskularne bolesti su odgovorne za gotovo 50% svih smrtnih slučajeva (46). Unatoč široj dostupnosti kardioprotektivne HD-e temeljene na konvektivnim tehnikama i biokompatibilnim dijaliznim membranama naprednog dizajna HD je katabolički proces koji perpetuira daljnja stanična oštećenja kroz stvaranje i nedovoljnu eliminaciju ROS, elektrolitsku i volumnu neravnotežu (434). Bolesnici liječeni HD-om i dalje umiru deset do trideset puta češće od opće populacije (435). Rizični faktori za progresiju KBB-i su slični onima povezanima s povišenim kardiovaskularnim rizikom, ali samo tradicionalni pretkazatelji rizika ne mogu objasniti višak smrtnosti u hemodijaliziranih (436).

S obzirom na porast učestalosti zatajenja bubrega cilj ovog istraživanja je bio doprinijeti razumijevanju kompleksnih patofizioloških procesa u podlozi kroničnog renokardijalnog sindroma uspoređujući plazmatske razine katestatina između bolesnika liječenih HD-om i kontrolne skupine ispitanika bez bubrežnih i kardiovaskularnih bolesti. Kardiovaskularni rizik mjeren tkivnim razinama produkata uznapredovale glikacije (AGEs) dodatno je u okviru istraživanja uspoređen sa katestatinom i relevantnim antropometrijskim, biokemijskim i kliničkim parametrima u hemodijaliziranih. Studija je pokazala da su razine katestatina i produkata uznapredovale glikacije (AGEs) značajno povišene u bolesnika na HD-i u usporedbi sa zdravim ispitanicima što podcrtava poznatu evoluciju uremijskih kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika na HD-i poput iznenadne smrti, zatajenja srčane pumpe i arterijske hipertenzije (437).

Zbog nedostatka istraživanja i manjkave literature u vezi uloge katestatina u zatajenju bubrega i bolesnika liječenih HD-om jedini referentni podaci u ovom trenutku su oni iz kohortne studije Suna i suradnika kojom se pronašla povezanost između povišenih vrijednosti katestatina i povećanog KV rizika u bolesnika liječenih HD-om (412). U usporedbi s podgrupom bolesnika umrlih od nekardiovaskularnih uzroka, hemodijalizirani bolesnici s KV uzrokom smrti iz Sunove kohorte imali su viši katestatin, omjer hiperhidracije i ukupne tjelesne mase i niže vrijednosti Kt/V, kao i dnevne diureze. Logističkom multivarijantnom analizom autori su pokazali da je koncentracija katestatina $\geq 1,9$ ng/mL povezana s povišenim rizikom KV smrti što je vrijedilo i za podgrupu bolesnika sa šećernom bolešću, dok nije bilo slične povezanosti katestatina s nekardiovaskularnim uzrocima smrti. Analiza preživljenja je također pokazala da je stopa KV smrti bila značajno viša kod serumskih koncentracija katestatina $\geq 1,9$ ng/mL u odnosu na bolesnike s katestatinom $\leq 1,9$ ng/mL. Ipak, nije pronađena značajna povezanost između koncentracije katestatina i plazmatskog troponina T.

Iz ovoga se može zaključiti da volumni status, a ne ozljeda miokarda, može biti ključan u procesu predviđanja prognoze za bolesnike na HD-i. Također, povišene vrijednosti katestatina u bolesnika na HD-i bi mogle biti dio mehanizma kompenzacije kod hipervolemije, a na taj način se djelomično može objasniti i povezanost visokih koncentracija katestatina s rizikom od KV smrti. Naime, Sun i suradnici su pokazali da hemodijalizni bolesnici s visokim vrijednostima katestatina imaju 5 puta veći rizik od KV smrti što je konzistentno sa studijom Penga i suradnika o povezanosti visokih vrijednosti katestatina s rizikom od KV smrti u bolesnika sa zatajenjem srca (408).

Postupak HD-e može dugoročno pogoršati KV ishode. Mehanizam koji je u podlozi ovih zapažanja je moguća repetitivna okultna ozljeda miokarda zbog tranzitorne ishemije uslijed brže eliminacije volumena iz intravaskularnog odjeljka i smanjenja efektivnog cirkulirajućeg volumena (438). Dugoročni učinak repetitivne „omamljenosti“ (engl. *stunning*) miokarda tj. kontraktilne disfunkcije klijetki uslijed tranzitorne ishemije možda nadilazi kratkoročnu korist od poboljšane ultrafiltracije i dovodi do kroničnog zatajenja srca (70).

Hemodijaliza je povezana s kroničnom upalom i oksidativnim stresom, a kao supstrati su ključni gubitak antioksidansa i stimulacija leukocita za vrijeme postupka HD-e i konsektivna proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala (ROS) (42-44). Oksidativni stres je netradicionalni čimbenik rizika za upalu, aterosklerozu, šećernu bolest i progresiju kronične bubrežne bolesti. Nekoliko je studija sugeriralo da je zaštitna uloga katestatina posredovana sprječavanjem oštećenja DNA uzrokovanog ROS preko redukcije apoptoze endoplazmatskog retikuluma i uklanjanja slobodnih radikala, (439) dok su Aung i suradnici implicirali imunomodulatornu funkciju u upali preko otpuštanja leukotriena, prostaglandina i citokina iz mastocita (440). Zbog kationske strukture katestatina karakteristične za proteine s antimikrobnom aktivnošću N-terminalna domena (CHGA₃₄₄₋₃₅₈) bogata argininom može inhibirati rast bakterija i filamentoznih gljiva, a bez naznaka hemolitičke aktivnosti (441).

Snižene vrijednosti katestatina predstavljaju KV faktor rizika za bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Očekivalo bi se da je zbog bolje kontrole volumena i elektrolitske neravnoteže prevalencija AH-e manja u odnosu na nedijalizne bolesnike s KBB, ali to ovisi o dužini trajanja i vrsti HD-e, kontroli unosa kuhinjske soli (442). Plazmatske vrijednosti katestatina su povišene u bolesnika sa ZS-a (443), a reflektiraju fibrozu miokarda i hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava tijekom akutnog ZS-a ili akutnog popuštanja kroničnog ZS-a (444,445). Wolowiec i suradnici su na bolesnicima sa ZS-a s reduciranom ejskijskom frakcijom (HFrEF) pokazali da serumska koncentracija katestatina može biti pretkazatelj smrti zbog svih uzroka i neplanirane hospitalizacije (446). Nije iznenađujuće što

je u studiji Liua i suradnika (410) u nedijaliznih bolesnika sa ZS-a uz viši NYHA funkcionalni stadij i ishemijsku etiologiju ZS-a još samo eGFR u regresijskoj analizi bila neovisna determinanta logaritamski-prilagođene vrijednosti katestatina. Ovo se objašnjava aktivacijom renalnog simpatikusa u ZS-a uslijed renalne hipoperfuzije i venske kongestije (411).

Jednako je važna i uloga katestatina u ponovnom uspostavljanju osjetljivosti baroreceptora visokog tlaka. Konkretno, katestatin je na modelu „*knockout*“-ChgA miševa umanjio refleksnu tahikardiju zbog hipotenzije potaknute natrijevim nitroprusidom i refleksnu bradikardiju induciranu fenilefrinom (447). Još je jedna regulatorna uloga katestatina poboljšanje varijabilnosti srčanog ritma (engl. *heart rate variability*, HRV), pouzdanog indikatora ravnotežnog stanja između simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Specifično, dokazano je da u hipertenzivnih „*knockout*“-ChgA miševa dolazi do normalizacije pokazatelja HRV-a nakon terapije katestatinom (448). Može se zaključiti da je povišeni katestatin u bolesnika sa ZS-a vjerovatno dio općeg neurohumoralnog odgovora na zatajenje srca s ciljem kompenzatorne kardioprotekcije.

Svi ovi dokazi idu u prilog važnoj ulozi katestatina u kompleksnoj patofiziologiji u bolesnika na kroničnoj HD-i. Ono što i dalje ostaje nejasno jesu li povišene vrijednosti katestatina dio zaštitnog mehanizma povratne sprege u stanju kronične upale niskog stupnja, oksidativnog stresa i/ili hipertenzije ili je katestatin jedan od uzročnih faktora u patofiziologiji navedenih poremećaja.

Katestatin, produkt cijepanja neuroendokrinog prohormona kromogranina A, fiziološki je relevantni inhibitor sekrecije kateholamina s učinkom na autonomni živčani sustav što bi moglo objasniti potencijalni utjecaj na regulaciju AH-e i povezanost sa KV oboljenjima (449) Ipak, važno je podcrtati povezanost hipertenzivne nefroangioskleroze s visokim razinama kromogranina i polimorfizmom gena za kromogranin A (450). Kromogranin A, iako primarno smatran regulatorom skladištenja i otpuštanja kateholamina, ima važnu ulogu u endotelnoj i staničnoj aktivnosti u glomerulima (381). Kako bi razjasnili značaj povišenog ChgA u progresiji KBB-i i u širem smislu molekularne mehanizme hipertenzivne bolesti bubrega koje su istraživali prethodnih godina (451) Saiful A.Mir i suradnici (451,452) su nakon izolacije inkubirali RNA iz kulture mišjih stanice bubrežnog mezangija (CRL-1927) s rekombinantnim ChgA. U odnosu na kontrolu je utvrđena značajno veća sekrecija dušikovog oksidula (NO) u odnosu na neinkubirane stanice mezangija nakon 24 sata mehanizmom koncertirane transkripcije gena uključenih u aktivnost NO sintaze (iNOS) odnosno proizvodnju ekscesivnih količina NO što dovodi do oksidativnog stresa kao glavnog mehanizma daljnjeg mezangijskog oštećenja (Fas aktivacija i apoptoza)

potenciranjem upale i fibroze. U inkubiranoj mezangijskoj kulturi dokazana je, naime, hiperekspresija transkriptoma (nap. suma svih mRNK) za citokine, kemokine, komponente komplementa i reaktante akutne upalne reakcije. Potrebno je nastaviti istraživanja kako bi se preciznije utvrdila uloga katestatina i kromogranina u kompleksnim uvjetima nadomještanja bubrežne funkcije HD-om.

Drugi ključni rezultat studije je značajna pozitivna korelacija između AGEs i CST. Produkti uznapredovale glikacije nastaju endogenim i egzogenim putem, a razgrađuju se u bubregu. Akumuliraju se sa starenjem i uz povoljne čimbenike poput hiperglikemije, hiperlipidemije, oksidativnog stresa, upale kao i drugih bolesti koje zahvaćaju bubrege (348). Nekoliko studija je pokazalo snažnu povezanost između AGEs i oksidativnog stresa u KBB-i (434,453–455). Poznato je da čimbenici povezani s postupkom HD-e poput centralnih venskih katetera, slabe biokompatibilnosti membrane dijalizatora, kontaminacije ili povratnog curenja dijalizata i infekcije mogu potaknuti upalnu reakciju. Biomaterijali kontaktnom aktivacijom proteina generiraju lokalno nakupljanje proupalnih citokina (456). S obzirom da u dosadašnjim istraživanjima nije uočena statistički značajna razlika u serumskim razinama upalnih citokina između kroničnih dijaliziranih bolesnika i onih s terminalnom uremijom koji još nisu na dijalizi pretpostavlja se da drugi čimbenici osim onih povezanih s HD-om poput komorbiditeta, osnovne bubrežne bolesti, načina života, genetske predispozicije i uremije s konsekutivnom retencijom slobodnih radikala igraju ključnu ulogu promotora upale (457).

Bubreg igra važnu ulogu u metabolizmu AGEs i proizvodnji ROS. Pogoršanje bubrežne funkcije, retencija AGEs i prooksidansa pridonose upali aktivacijom mononukleara (458). Oksidativni stres je izražen u najranijim fazama KBB-i i pogoršava se slabljenjem bubrežne funkcije uz daljnju egzacerbaciju u bolesnika na HD-i (459) gdje se zajedno s AGEs povezuje sa tipičnim komplikacijama poput ateroskleroze i sekundarne amiloidoze zbog nakupljanja β_2 -mikroglobulina (460). Intenzivne intervencije na razini tradicionalnih faktora rizika poput povišenog LDL-a ili CRP-a nisu uspjele poboljšati srčano-žilne ishode u bolesnika na HD-i što implicira da je povoljni široki terapijski pristup prema promjenjivim tradicionalnim faktorima rizika poništen akumuliranim rizikom uslijed dugotrajnog izlaganja oksidativnom stresu progresivne KBB-i.

Uz dokazanu povezanost AGEs s upalom, oksidativnim stresom i uremijom u KBB-i može se pretpostaviti da svaki od navedenih čimbenika kumulativno doprinosi KV pobolu i smrtnosti u dijaliziranih bolesnika.

Ireverzibilna memorija akumuliranog rizika mogla bi biti posredovana AGEs koji su snažno povezani s oksidativnim stresom. Akumulacija AGEs u bolesnika na dijalizi se događa

u tkivima ključnim za kronične komplikacije terminalne uremije, a to su koronarno krvožilje, aterosklerotski plakovi u aorti i srčani miociti (461). Na molekularnoj razini odvija se međuigra tradicionalnih faktora valvularne kalcifikacije (upalni citokini, lipidi i adhezijske molekule) u koje spadaju AGEs i njihove receptorske molekule, RAGE i uremijsko-hemodinamskog (uremija, postupak HD-e) upalnog i prooksidativnog okoliša (fr. *milieu*) (462). Centralni doprinos transformirajućeg faktora rasta- β , TGF- β je potreban za endotelno-mezenhimsku transformaciju (engl. *endothelial-to-mesenchymal transition*, EndMT) s fibrozom miokarda kao krajnjom posljedicom (463).

Povišene razine AGE-pentozidina i produkata lipooksigenacije kao markera uremijskog karbonilnog (i) oksidativnog stresa su povezane s ekstenzivnom kalcifikacijom koronarnog krvožilja i čimbenik su rizika za akutni i kronični koronarni sindrom (464). Razina pentozidina pozitivno i neovisno o drugim srčano-žilnim čimbenicima rizika korelira s dinamikom zadebljanja karotidnih arterija mjerene debljinom *intime medije* u bolesnika koji započinju liječenje HD-om (334). Dodatno, AGE-modificirani lipoproteini su pokretači odlaganja LDL-a u zidu krvne žile uslijed smanjenog klirensa LDL-receptora i konsektivne upale i ubrzane ateroskleroze (465,466). Upala je pojačana daljnjim AGE-RAGE interakcijama, ali i učinkom drugih RAGE liganda poput S100/kalgranulina i amiloidnih peptida (467). AGE-RAGE interakcija aktivira nizvodne puteve proizvodnje IL-1 i TNF- α , citokina koji stimuliraju proliferaciju glatkog mišićja u arterijama i povećavaju sintezu kolagena (468,469).

Endotelna disfunkcija, rani marker ateroskleroze, definirana je neravnotežom posrednika vazodilatacije i vazokonstrikcije proizvedenih ili posredovanih endotelom (151). Endotelin-1, potentni vazokonstriktorni peptid proizveden u endotelnim stanicama, poznati je čimbenik progresije KBB-i (470). Odetti i suradnici su dokazali značajnu povezanost između serumskih razina ET-1 i pentozidina u bolesnika na HD-i (471). Prepoznato je da akumulacija AGEs ubrzava proces ateroskleroze križnim vezanjem proteina ključnih za funkciju trombocita i endotela dok glikacija i time daljna oksidacija LDL-a pridonosi daljnjoj akceleraciji što ukupno postupno dovodi do povišenog KV rizika (472). Ovo je konzistentno s rezultatima nekoliko studija u kojima je naglašena povezanost visoke razine AGEs i KV smrtnosti u terminalnih bubrežnih bolesnika (469).

Kako je poznato da je katestatin povišen u stanjima oksidativnog stresa i kronične upale niskog stupnja poput KBB-i, a ista stanja dovode do akumulacije AGEs, ova dva čimbenika bi zajedno mogla imati značajnu ulogu u predikciji srčano-žilnih komplikacija u bolesnika na HD-i.

Nakon podjele grupe ispitanika na HD-i u tercile ovisno o razinama AGEs, ovom studijom je dokazana značajna razlika u razinama katestatina između svake grupe pri čemu tercilu s najmanjom razinom AGEs ima najnižu, a tercilu s najvišom razinom AGEs najvišu razinu katestatina. Kao značajan prilog ovim dokazima, provedenom multiplom linearnom regresijskom analizom pokazali smo da je katestatin statistički značajno povezan s AGEs nakon prilagodbe modela za zbunjujuće faktore spola, dobi, indeksa tjelesne mase (ITM), opsega struka, nutritivnih ljestvica MIS i DMS i trajanja liječenja HD-om.

Rezultati ove studije također pokazuju da bolesnici na HD-i imaju značajno veći KV rizik određen povišenom akumulacijom AGEs u koži (SAF) u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Prema AGEs vrijednostima u svih uključenih ispitanika bilo je značajno više hemodijaliziranih s povišenim KV rizikom u odnosu na kontrolnu grupu. Akumulacija AGEs u koži (SAF) mjerena AGE-čitačem je neovisni netradicionalni rizični čimbenik ukupne i KV smrtnosti na HD-i i snažniji pretkazatelj KV smrtnosti od tradicionalnih rizičnih čimbenika u bolesnika liječenih HD-om poput pušenja i lipidnog profila (348). Vrijednosti dobro koreliraju s tkivnim pentozidinom, nefluorescentnim produktom uznapredovale glikacije CML-om, serumskim biomarkerima upale (CRP), metaboličkog stresa (HbA1c, LDL-kolesterol) i KV oboljenjem na početku (348). Predstavljajući oštećenje tkiva kumulativnim faktorima biokemijskog stresa, akumulacija AGEs u koži bi mogla biti predstavnik zajedničkog puta više tradicionalnih i uremijskih faktora KV rizika i kao takva je snažan pretkazatelj smrtnosti u bolesnika liječenih HD-om.

S druge strane, prospektivna analiza Schwedlera i suradnika o povezanosti ukupnih serumskih fluorescentnih AGEs i CML-a s C-reaktivnim proteinom (CRP) i njihovom prediktivnom učinku na ukupnu i srčano-žilnu smrtnost tijekom 32 mjeseca praćenja 312 bolesnika na kroničnoj HD-i, pokazala je da dijalizni bolesnici s vrijednostima CML-a i fluorescentnim AGEs iznad medijana za ovu skupinu bolesnika imaju značajno manju ukupnu i srčano-žilnu smrtnost (349). Bolesnici s višim vrijednostima CRP-a (medijan 7,7 mg/l) su imali bolje preživljenje u odnosu na one s vrijednostima ispod medijana ako su istodobno bili povišeni CML i ukupni fluorescentni AGEs (349). Moguće objašnjenje je da, za razliku od tkivnih AGEs, serumski nisu povezani s povišenom smrtnošću jer serumski AGEs ne reflektiraju dobro tkivni status, a ovisi i o modalitetima dijalize i apsorpciji egzogenih AGEs iz hrane.

Još je nekoliko prospektivnih studija u bolesnika na kroničnoj HD-i ispitalo povezanost preživljenja i serumskih AGEs (473–477). Za razliku od istraživanja s tkivnim, ovdje su rezultati oprečni zbog razlike u načinu analize AGEs i poteškoća sa standardizacijom

imunoenzimskih testova i fluktuacije serumskih vrijednosti ovisno o apsorpciji hrane, pušenju i modalitetima dijalize. Visoke serumske vrijednosti AGEs u bolesnika na HD-i povezane s boljim preživljenjem možda su i refleksija boljeg nutritivnog statusa (349). Visokoprotodne ili „high flux“ membrane mogu biti efikasne u redukciji plazmatskih razina AGEs nevezanih za proteine dok postoje dokazi da HDF može korisnija u smanjenju predijaliznih razina AGEs u usporedbi s konvencionalnom HD-om (478). Potrebne su veće longitudinalne studije da se točno definira do koje mjere AGEs pridonose razvoju komplikacija zatajenja bubrega i dobiju klinički važni podaci za svakodnevnu praksu u bolesnika liječenih HD-om.

Značajan rezultat ove studije je povezanost katestatina i AGEs sa zbrojevima nutritivnog i upalnog statusa, MIS (engl. *malnutrition inflammation score*) i DMS (engl. *dialysis malnutrition score*), dva praktična i potpuna modela bodovanja pothranjenosti i upale u bolesnika na HD-i sa snažnim utjecajem na kliničke ishode (431,479,480).

Uremijska pothranjenost je značajni pretkazatelj smrtnosti neovisno o upalnom odgovoru (481), ali je uglavnom povezana s upalom i aterosklerozom (482). Ateroskleroza, definirana prisutnošću ili anamnezom KV bolesti, prisutna je kod većine bolesnika koja započinje dijalizu (483). Upala ima ključnu ulogu u razvoju aterosklerotske KV bolesti u hemodijaliziranih (484) i onih bez KBB-i (485). Malnutricija može pogoršati ishode u bolesnika na dijalizi pogoršavajući preegzistentnu upalu i zatajenje srca, ubrzavajući aterosklerozu i povećavajući osjetljivost na infekcije (245). Sindrom malnutricije, upale i ateroskleroze (engl. *MIA*) je proinflamatorno stanje koje može rezultirati tzv. kaheksijom bubrežne bolesti, („*cachexia in slow motion*“) (112). MIA sindrom se radi povezanosti s anoreksijom, mišičnom atrofijom, slabošću, anemijom i ubrzanom aterosklerozom zadnjih godina istražuje kao ključni čimbenik ubrzanja aterosklerotske KVB-i, slabog kratkoročnog preživljenja (249) i opće smrtnosti i pobola (113,249).

Povišene razine katestatina i AGEs mogu pridonijeti upali i pothranjenosti, ali i biti supstrat KV oboljenja u pothranjenog bolesnika na HD-i. Bez obzira na to, katestatin je značajno povezan s glavnim neuroreceptorskim sustavima u mozgu važnima za prehrambene navike (486,487). Moguće je da visoke serumske razine u bolesnika na HD-i utječu na njihove prehrambene navike kroz kompleksnu neurohumoralnu blokadu i da bi katestatin mogao biti jedna od spona između pothranjenosti i kronične bolesti bubrega.

Povezanost povišenih vrijednosti katestatina s dobi bolesnika na HD-i u našem ispitivanju možda dijelom predstavlja hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava zbog ubrzane evolucije endotelne disfunkcije i krutosti krvožilja u kompleksnom sindromu terminalne uremije i HD-e, ali se može objasniti i fiziološkim učinkom katestatina u

usporavanja procesa koji su učestaliji s napredovanjem biološke dobi i trajanjem liječenja HD-om poput akcelerirajuće ateroskleroze, ZS-a i ishemijske bolesti srca. Poznato je da, za razliku od mlađih bolesnika s preboljelim infarktom miokarda i nižim vrijednostima katestatina, samo stariji bolesnici s nižim vrijednostima katestatina imaju povišeni rizik KV smrti, revaskularizacije miokarda i hospitalizacije zbog ZS-a (443). Unatoč tome što povišene vrijednosti AGEs predstavljaju jedan od biomarkera fiziološkog starenja organizma, u ovoj studiji nisu bile značajno pozitivno povezane s dobi bolesnika na HD-i. Objašnjenje je možda uz dobru glukoregulaciju i manji unos AGEs hranom i nadomještanje bubrežne funkcije preko biokompatibilne polisulfonske membrane za visokoprotocnu hemodijalizu. Naime, jedan postupak visokoprotocne (engl. *high-flux*) HD eliminira >50% niskomolekularnih AGEs (318). Na primjeru pentozidina indirektno se može zaključiti da su niže serumske vrijednosti uočene kod upotrebe polisulfonskih membrana rezultat smanjene proizvodnje ovog važnog predstavnika AGEs u terminalnoj uremiji koji je više od 90% vezan za proteine plazme i time minimalno dijalizabilan jer se različito protočnim membranama poput AN-69 i celuloze, a svakako ni zanemarivom adsorpcijom AGEs na sve tipove membrana ne mijenja razina serumskih AGEs vezanih za proteine (323).

Za oba dva parametra nije dokazana značajna povezanost s trajanjem hemodijaliznog liječenja u godinama. Za katestatin to može značiti smanjenu varijabilnost srčane frekvencije, održavanje suhe tjelesne težine i manji broj egzacerbacija kroničnog ZS-a u uključenih ispitanika na HD-i dok je za AGEs mogući razlog što tkivne razine mjerene SAF metodom ne koreliraju dobro sa serumskim razinama određenih AGE-produkata (349) važnih u AGE-RAGE receptorskoj interakciji na razini monocita i nizvodnih molekularnih puteva koji preko NF κ B pogoršavaju upalni odgovor, endotelne disfunkciju i oksidativni stres što se očituje posljedicama poput akcelerirane ateroskleroze (488–490) i sekundarne amiloidoze zbog nakupljanja β 2-mikroglobulina, kompleksnim kliničkim sindromima koji se pogoršavaju s trajanjem HD-e i biološkom dobi (491).

Pronađena je statistički značajna negativna i neovisna povezanost katestatina s kreatininom prije i poslije HD-e i tkivnih razina AGEs urejom prije i poslije postupka dijalize. Povezanost AGEs i katestatina s toksinima male molekularne mase na HD-i dosad nije opisana u literaturi. Ureja i kreatinin su metaboliti čija serumska razina, između ostaloga, ovisi o klirensu na HD-i, rezidualnoj bubrežnoj funkciji, volumnom i statusu uhranjenosti bolesnika pa su potrebna daljnja istraživanja koja bi povezala međuodnose AGEs i katestatina s kinetikom malih molekula.

Za razliku od katestatina, razine AGEs su se pokazale značajno negativno povezane s biomarkerima metaboličkog i nutritivnog profila LDL-kolesterolom, trigliceridima, ukupnim proteinima i indeksom tjelesne mase dok nije pronađena povezanost AGEs s ostalim laboratorijskim, kliničkim i antropometrijskim parametrima. Nije, međutim, dokazana statistički značajna korelacija katestatina i razina AGEs sa serumskim albuminom i C-reaktivnim proteinom. Akumulacija produkata uznapredovale glikacije lipida, ALEs, ima uz AGEs značajnu ulogu u patogenezi KV oboljenja. Kvantitativna povezanost između AGEs i ALEs u bolesnika na HD-i je još uvijek nepoznata. Ipak, dislipidemija može biti jednako značajna u kemijskoj modifikaciji proteina i aterogenezi kao hiperglikemija (492). U usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama, serumske koncentracije katestatina su snižene u bolesnika s metaboličkim sindromom (493). Katestatin je odgovoran za regulaciju prometa inzulina u plazmi i jetri s učinkom smanjenja inzulinske rezistencije i pretilosti na animalnim modelima (418). Serumske vrijednosti katestatina su snižene i inverzno povezane sa stupnjem aterosklerotskih promjena u bolesnika s CAD što je na kultiviranim endotelnim stanicama dokazano smanjenom proizvodnjom pjenušavih makrofaga od strane oksidiranog LDL-a (ALEs) preko supresije TNF- α katestatinom i nizvodne aktivacije ACE-2 (engl. *angiotensin converting enzyme-2*) (494).

Potrebno je istražiti kinetiku i dijalizabilnost katestatina u bolesnika liječenih HD-om kao moguće zbunjujuće faktore u istraživanju povezanosti s metaboličkim i lipidnim parametrima.

Ograničenja ove studije je presječni dizajn koji ne dopušta određivanje uzročnih odnosa. Dodatno, veličina uzorka je bila relativno mala i nismo bili u mogućnosti potpuno eliminirati sve zbunjujuće faktore. Za bolju prosudbu ovih rezultata u budućnosti će biti potrebno uraditi multicentrično longitudinalno istraživanje.

Ovo istraživanje upućuje na potencijalnu povezanost između katestatina, terminalne uremije i HD-e kao i na pozitivnu korelaciju između katestatina i AGEs. Razina tkivnih AGEs mjerena SAF metodom je neovisni pretkazatelj ukupne i srčano-žilne smrtnosti u bolesnika na HD-i. Nadalje, ovi rezultati impliciraju da bi katestatin mogao biti uključen u patofiziologiju KV oboljenja u bolesnika na HD-i da bi mogao biti novi rizični KV čimbenik u ove grupe bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

Iz ciljeva istraživanja proizlaze sljedeći zaključci:

1. Serumska koncentracija katestatina u ispitanika liječenih hemodijalizom bila je značajno viša u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Kardiovaskularni rizik procijenjen vrijednostima tkivnih produkata uznapredovale glikacije (AGEs) bio je statistički značajno viši u bolesnika liječenih hemodijalizom u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika.
3. Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih koncentracija katestatina i tkivnih razina AGEs u ispitanika liječenih hemodijalizom.
4. Utvrđena je statistički značajna i negativna povezanost između katestatina i serumske koncentracija kreatinina prije i poslije postupka hemodijalize.
5. Tkivne razine AGEs su se pokazale statistički značajno negativno povezanima sa serumskom urejom prije i poslije dijalize, ukupnim proteinima, LDL-kolesterolom, trigliceridima i indeksom tjelesne mase.
6. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između tkivnih razina AGEs sa zbrojem pothranjenosti i upale (MIS) kao i zbrojem pothranjenosti na dijalizi (DMS).
7. Nakon prilagodbe modela za zbunjujuće faktore dobi, spola, nutritivnih zbrojeva (DMS i MIS), AGEs i trajanja dijaliznog liječenja, utvrđena je značajna povezanost katestatina s dobi, opsegom struka i AGEs.

7. SAŽETAK

Uvod: Upala i oksidativni stres smatraju se centralnim netradicionalnim čimbenicima visokog kardiovaskularnog rizika u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Katestatin, autokrini inhibitor otpuštanja kateholamina i produkti uznapredovale glikacije, AGEs (engl. *advanced glycosilation endproducts*), biljezi metaboličkog i oksidativnog stresa, potencijalno su važni čimbenici KV rizika u bolesnika liječenih hemodijalizom.

Ciljevi istraživanja: Glavni ciljevi su bili utvrditi moguću razliku u koncentraciji serumskog katestatina kao i kardiovaskularnom riziku mjenom tkivnim razinama AGEs između bolesnika liječenih HD-om i kontrolne skupine ispitanika. Sporedni ciljevi istraživanja su bili procijeniti odnos katestatina i AGEs sa značajnim kliničkim, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima kao i odnos oba biomarkera sa zbrojevima nutritivnog i upalnog statusa u bolesnika liječenih HD-om, MIS (engl. *malnutrition inflammation score*) i DMS (engl. *dialysis malnutrition score*).

Ispitanici i metode: U istraživanje je prema prethodno definiranim kriterijima uključen 91 ispitanik liječen HD-om. Prosječna dob bolesnika liječenih HD-om je bila 68 godina ($\pm 12,6$), a medijan liječenja dijalizom je bio 4 godine (2,0-8,0). U kontrolnu skupinu uključeno je 70 zdravih ispitanika koji su po antropometrijskim značajkama bili usklađeni s ispitivanom skupinom. Svim uključenim ispitanicima su nakon anamneze i kliničkog pregleda napravljena antropometrijska mjerenja, izmjerene tkivne razine AGEs i uzorkovana krv za laboratorijsko testiranje.

Rezultati: Plazmatske koncentracije katestatina ($32,85 \pm 20,18$ ng/mL prema $5,39 \pm 1,24$ ng/mL, $P < 0,001$) i AGEs ($4,74 \pm 1,50$ prema $2,38 \pm 0,57$ AU, $P < 0,001$) su bile značajno više u bolesnika na HD-i u usporedbi s kontrolnom grupom. Pronađena je značajna pozitivna korelacija koncentracije plazmatskog katestatina i AGEs s oba nutritivna zbroja za bolesnike na dijalizi (MIS i DMS). Razine AGEs su se pokazale značajno negativno povezane s ukupnim proteinima i biomarkerima metaboličkog profila LDL-kolesterolom, trigliceridima i indeksom tjelesne mase. Pronađena je značajna pozitivna povezanost između katestatina i AGEs ($r = 0,492$, $P < 0,001$) u bolesnika na HD-i. Nadalje, nakon njihove podjele na tercile prema razinama AGEs i dalje je postojala značajna razlika u vrijednostima serumskog katestatina između svake tercile (prva tercila: $21,50 \pm 15,05$ ng/mL, druga tercila: $33,04 \pm 18,64$ ng/mL, treća tercila $44,79 \pm 20,08$ ng/mL, $F = 12,54$; $P < 0,001$). Multipla linearna regresijska analiza je pokazala da je plazmatski katestatin povezan s razinama AGEs, dobi i opsegom struka nakon prilagodbe za zbunjujuće faktore.

Zaključci: Ovim istraživanjem je utvrđeno da su serumske koncentracije katestatina i razine tkivnih AGEs značajno više u bolesnika liječenih HD-om u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika bez bubrežne bolesti. Utvrđena je i značajna pozitivna povezanost katestatina s razinama AGEs u hemodijaliziranih. Povišeni KV rizik mjeren tkivnim razinama AGEs podcrtava njihovu prethodno poznatu univerzalnu patogenetsku ulogu u stanjima kronične upale neovisno o glikemiji. Povišeni serumski katestatin može imati ulogu u negativnoj povratnoj sprezi u stanjima hiperaktivacije simpatičkog živčanog sustava poput kroničnog renokardijalnog sindroma i kao imunomodulatorni, antioksidativni i protuupalni peptid u kompleksnoj patofiziologiji zatajenja bubrega. Značajna pozitivna povezanost katestatina i AGEs sa zbrojevima pothranjenosti i upale na HD-i može značiti da su oba istraživana biomarkera povezana s ubrzanom aterosklerozom. Potrebna su longitudinalna multicentrična istraživanja koja će definirati njihovu međusobnu ulogu, uzročno-posljedične odnose i važnost u KV ishodima u bolesnika liječenih HD-om.

8. SUMMARY

Title: Association of catestatin and levels of advanced glycation endproducts with cardiovascular risk in patients treated with hemodialysis

Introduction: Inflammation and oxidative stress are considered central non-traditional factors of high cardiovascular risk in patients with renal failure. Catestatin, an autocrine inhibitor of catecholamine release, and advanced glycosylation endproducts (AGEs), markers of metabolic and oxidative stress, are potentially important CV risk factors in patients treated with hemodialysis.

Objectives: The main objectives were to determine the possible difference in the concentration of serum catestatin as well as the cardiovascular risk measured by tissue levels of AGEs between patients treated with HD and the control group of subjects. The secondary objectives of the research were to evaluate the relationship between catestatin and AGEs with significant clinical, anthropometric and laboratory parameters, as well as the relationship of both biomarkers with sums of nutritional and inflammatory status in patients treated with HD, MIS and DMS.

Materials and methods: According to previously defined criteria, 91 subjects treated with HD were included in the research. The average age of patients treated with HD was 68 years (± 12.6), and the median of dialysis treatment was 4 years (2.0-8.0). The control group included 70 healthy subjects whose anthropometric characteristics matched the study group. After anamnesis and clinical examination, anthropometric measurements were taken, tissue levels of AGEs were measured, and blood was sampled for laboratory testing.

Results: Plasma concentrations of catestatin (32.85 ± 20.18 ng/mL vs. 5.39 ± 1.24 ng/mL, $P < 0.001$) and AGEs (4.74 ± 1.50 vs. 2.38 ± 0.57 AU, $P < 0.001$) were significantly higher in HD patients compared to the control group. A significant positive correlation was found between the concentration of plasma catestatin and AGEs with both nutritional totals for dialysis patients (MIS and DMS). AGEs levels were shown to be significantly negatively associated with total proteins and metabolic profile biomarkers LDL-cholesterol, triglycerides and body mass index. A significant positive correlation was found between catestatin and AGEs ($r = 0.492$, $P < 0.001$) in HD patients. Furthermore, after dividing them into terciles according to the levels of AGEs, there was still a significant difference in serum catestatin values between each tertile (first tertile: 21.50 ± 15.05 ng/mL, second tertile: 33.04 ± 18.64 ng/mL, third tertile 44.79 ± 20.08 ng/mL, $F = 12.54$; $P < 0.001$). Multiple linear regression

analysis showed that plasma catestatin was associated with AGEs, age and waist circumference after adjustment for confounding factors.

Conclusions: This study found that serum catestatin concentrations and tissue AGEs levels were significantly higher in patients treated with HD compared to the control group of subjects without kidney disease. A significant positive association of catestatin with AGEs levels in hemodialysis patients was also determined. The increased CV risk measured by tissue levels of AGEs underlines their previously known universal pathogenetic role in chronic inflammatory conditions independent of glycemia. Elevated serum catestatin may play a role in negative feedback in states of hyperactivation of the sympathetic nervous system such as chronic renocardial syndrome and as an immunomodulatory, antioxidant and anti-inflammatory peptide in the complex pathophysiology of kidney failure. The significant positive association of catestatin and AGEs with the sums of malnutrition and inflammation on HD may mean that both investigated biomarkers are associated with accelerated atherosclerosis. Longitudinal multicenter studies are needed to define their mutual role, cause-effect relationships and importance in CV outcomes in patients treated with HD.

9. LITERATURA

1. Stevens PE, Levin A, Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30.
2. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105:117-314.
3. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;94:14-18.
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143:1157-72.
5. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007;71:1205-14.
6. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res.* 2016;7:21-32.
7. Lai TS, Hsu CC, Lin MH, Wu VC, Chen YM. Trends in the incidence and prevalence of end-stage kidney disease requiring dialysis in Taiwan: 2010–2018. *J Formos Med Assoc.* 2022;121:5-11.
8. Khou V, De La Mata NL, Kelly PJ, Masson P, O’Lone E, Morton RL i sur. Epidemiology of cardiovascular death in kidney failure: An Australian and New Zealand cohort study using data linkage. *Nephrology.* 2022;27:430-40.
9. Cisneros-García DL, Sandoval-Pinto E, Cremades R, Ramírez-de-Arellano A, García-Gutiérrez M, Martínez-de-Pinillos-Valverde R i sur. Non-traditional risk factors of progression of chronic kidney disease in adult population: a scoping review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1193984.
10. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473-83.
11. Garimella PS, Tighiouart H, Sarnak MJ, Levey AS, Ix JH. Tubular secretion of creatinine and risk of kidney failure: the modification of diet in renal disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:992-4.
12. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO i sur. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47:312-8.

13. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem.* 2015;68:57-69.
14. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR i sur. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369:932-43.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Kusek JW, Feldman HI i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
18. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2305-13.
19. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:595-603.
20. Bae J, Won YJ, Lee B-W. Non-albumin proteinuria as a complementary marker for diabetic kidney disease. *Life (Basel).* 2021;11:224.
21. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR i sur. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303:423-9.
22. Lardinois CK. Hyperfiltration and albuminuria - a deadly combination. *US Endocrinology.* 2017;13:12-3.
23. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1917-28.
24. Mallamaci F, Tripepi G. Risk factors of chronic kidney disease progression: between old and new concepts. *J Clin Med.* 2024;13:678.
25. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:779-92.
26. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest.* 1996;98:1063-8.
27. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2003;41:64-8.

28. Lim AK. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:361-81.
29. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Mohamed-Ali V, Lowe GDO, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int.* 2003;63:624-33.
30. Henry RMA, Ferreira I, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ i sur. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2004;174:49-56.
31. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JBL, Kastelein JJP, Stroes ESG. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:507-11.
32. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* 2017;40:257-62.
33. Jager A, Van Hinsbergh VWM, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM i sur. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:593-8.
34. Sasaki K, Shoji T, Kabata D, Shintani A, Okute Y, Tsuchikura S i sur. Oxidative Stress and Inflammation as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: The DREAM Cohort. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:249-60.
35. Simic-Ogrizovic S, Stosovic M, Novakovic I, Pejanovic S, Jemcov T, Radovic M i sur. Fuzzy role of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients' mortality. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:200-7.
36. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol.* 2011;24:1-10.
37. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G i sur. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119:2545-52.
38. Abbasi M, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:202.
39. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A i sur. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010;55 Suppl. 1:1-420.

40. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report- a Précis. *NDT Plus*. 2009;2:514-21.
41. Almeras C, Argilés A. The general picture of uremia. *Semin Dial*. 2009;22:329-33.
42. Meyer TW, Hostetter. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357:1316-25.
43. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. End-stage renal disease: global demographics in 2005 and observed trends. *Artif Organs*. 2006;30:895-7.
44. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC i sur. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-92.
45. Canaud B. Physical principles of renal replacement therapy applied to end stage renal disease patients. *Nephrol Ther*. 2009;5:218-38.
46. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V i sur. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:378-95.
47. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB i sur. A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:609-19.
48. Manahan FJ, Ramanujam L, Ajam M, Ing TS, Gandhi VC, Daugirdas JT. Post to predialysis plasma urea nitrogen ratio, ultrafiltration and weight to estimate Kt/V. Use in auditing the amount of dialysis being administered. *ASAIO Trans*. 1989;35:511-2.
49. Daugirdas JT. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney Int*. 2015;88:466-73.
50. National kidney foundation. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:884-930.
51. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E. Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Nephron*. 1994;67:24-9.
52. Bowry SK, Kircelli F, Misra M. Flummoxed by flux: the indeterminate principles of haemodialysis. *Clin Kidney J*. 2021;14 Suppl. 4:32-44.
53. Leypoldt JK, Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Greene T, Keshaviah PR. Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) Study. *Kidney Int*. 1997;51:2013-7.
54. Ward RA. Ultrapure dialysate. *Semin Dial*. 2004;17:489-97.
55. Lindgren A, Fjellstedt E, Christensson A. Comparison of hemodialysis using a medium cutoff dialyzer versus hemodiafiltration: a controlled cross-over study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020;13:273-80.

56. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V i sur. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:645-54.
57. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A i sur. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD006258.
58. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. Perspectives in renal medicine: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524-38.
59. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33 Suppl. 3:22-7.
60. Ronco C, La Manna G. Expanded hemodialysis: a new therapy for a new class of membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-33.
61. Nishizawa Y, Koyama H, Inaba M. AGEs and cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Ren Nutr.* 2012;22:128-33.
62. Mekki K, Prost J, Remaoun M, Belleville J, Bouchenak M. Long term hemodialysis aggravates lipolytic activity reduction and very low density, low density lipoproteins composition in chronic renal failure patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:41.
63. Malik J, Lomonte C, Rotmans J, Chytilova E, Roca-Tey R, Kusztal M i sur. Hemodialysis vascular access affects heart function and outcomes: Tips for choosing the right access for the individual patient. *J Vasc Access.* 2021;22 Suppl. 1:32-41.
64. Chiu DYY, Sinha S, Kalra PA, Green D. Sudden cardiac death in haemodialysis patients: Preventative options. *Nephrology.* 2014;19:740-9.
65. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H i sur. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:765
66. Surana SP, Riella L V., Keithi-Reddy SR, Charytan DM, Singh AK. Acute coronary syndrome in ESRD patients. *Kidney Int.* 2009;75:558-62.
67. Gurm HS, Gore JM, Anderson FA, Wyman A, Fox KAA, Steg PG i sur. Comparison of acute coronary syndrome in patients receiving versus not receiving chronic dialysis. *Am J Cardiol.* 2012;109:19-25.
68. Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, Tumlin J, Kellum JA, McCullough PA i sur. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage

- renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1246-52.
69. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB i sur. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009;119:671-9
 70. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int*. 2011;79:250-7.
 71. Winkelmayr WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:349-57.
 72. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64:603-9.
 73. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, De Leeuw P, Ferro CJ i sur. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European renal and cardiovascular medicine (EURECA-m) working group of the European renal association-european dialysis and transplant association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the kidney working group of the European society of hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:620-40.
 74. Agarwal R. The Controversies of Diagnosing and Treating Hypertension among Hemodialysis Patients. *Semin Dial*. 2012;25:370-6.
 75. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010;55:762-8.
 76. MacHnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, MacHura K i sur. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009;15:545-52.
 77. Henrich WL, Katz FH, Molinoff PB, Schrier RW. Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1977;12:279-84.
 78. Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schönfeld S, Blouin K i sur. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 2013;34:578-87.
 79. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D i sur. « U » curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998;54:561-9

80. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN i sur. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int.* 2012;82:570-80.
81. Tomson CRV. Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1538-42.
82. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Klinger AS i sur. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1830-6.
83. Rocco M V., Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pierratos A i sur. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: The frequent hemodialysis network (FHN) nocturnal trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:459-68.
84. Zoccali C, Mallamaci F. Pleiotropic effects of angiotensin II blockers in hemodialysis patients: myth or reality? *Kidney Int.* 2014;86:469-71.
85. Cases A, Coll E. Chronic hypotension in the dialysis patient. *J Nephrol.* 2002;15:331-5.
86. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA i sur. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2020;97:861-76.
87. Chugh S, Singh J, Kichloo A, Gupta S, Katchi T, Solanki S. Uremic- and dialysis-associated pericarditis. *Cardiol Rev.* 2021;29:310-3.
88. Sodha NR. Dialysis and endocarditis: proving what we know, learning what we didn't. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1641-3.
89. Maraj S, Jacobs LE, Kung SC, Raja R, Krishnasamy P, Maraj R i sur. Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2002;324:254-60.
90. Wang AYM, Wang M, Woo J, Lam CWK, Li PKT, Lui S i sur. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:159-68.
91. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and outcomes of left-sided valvular heart disease associated with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006044

92. Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie*. 1999;20:217-25.
93. Mathieu P, Després JP, Pibarot P. The „valvulo-metabolic“ risk in calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol*. 2007;23 Suppl. B:32-39.
94. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO i sur. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51 Suppl. 2:46-55.
95. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1631.
96. Chiang C-K, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest*. 2011;91:1564-71.
97. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Inducible operation of the erythropoietin 3' enhancer in multiple cell lines: evidence for a widespread oxygen-sensing mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:2423-7.
98. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D i sur. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59.
99. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1317-23.
100. Zhu X, Jiang L, Wei X, Long M, Du Y. Roxadustat: Not just for anemia. *Front Pharmacol*. 2022;13:971795.
101. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
102. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS i sur. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:771-80.
103. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:661-70.

104. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Danese MD. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2132-40.
105. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H i sur. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:674-84.
106. Rodríguez-Ortiz ME, Pendón-Ruiz de Mier M V, Rodríguez M. Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. *Semin Dial*. 2019;32:444-51.
107. Lars Penne E, Van Der Weerd NC, Van Den Dorpel MA, Grooteman MPC, Lévesque R, Nubé MJ i sur. Dialysis short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled convective transport study. *Am J Kidney Dis*. 2009;55:77-87.
108. Zitt E, Lamina C, Sturm G, Knoll F, Lins F, Freistätter O i sur. Interaction of time-varying albumin and phosphorus on mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2650-6.
109. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:487-93.
110. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B i sur. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1163-72.
111. Kalantar-Zadeh K, Geffen D. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial*. 2005;18:365-69.
112. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73:391-8.
113. Kalantar-Zadeh K, Alp Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:864.
114. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:735-43.
115. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia. *Am J Clin Nutr*. 1980;33:1411-6.

116. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1343-50.
117. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W i sur. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:1-107.
118. Vero LM, Byham-Gray L, Parrott JS, Steiber AL. Use of the subjective global assessment to predict health-related quality of life in chronic kidney disease stage 5 patients on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2013;23:141-7.
119. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients body nitrogen determinations and total body potas. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1732-38.
120. Kalantar-Zadeh K, Alp Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864.
121. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251-63.
122. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Peterson DW, Singh S, Pollak VE. Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:32-7.
123. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B i sur. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl. 2:45-87.
124. Chertow GM, Goldstein-Fuchs DJ, Lazarus JM, Kaysen GA. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:2794-800.
125. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D i sur. Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome (MIA) and diet recommendations among end-stage renal disease patients treated with maintenance hemodialysis. *Nutrients.* 2018;10:69.
126. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial.* 2009;22:644-51.
127. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T i sur. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis.* 1997;131:229-36.

128. Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol*. *Curr Opin Lipidol*; 2014;25:54-60.
129. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigwekar SU i sur. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD004289
130. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial*. 2009;22:644-51.
131. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest*. 1978;62:425-35.
132. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102:S1-127.
133. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33 Suppl. 3:28-34.
134. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Daud ZAM, Mafra D i sur. Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12:3147.
135. Fisher M, Golestaneh L, Allon M, Abreo K, Mokrzycki MH. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:132-51.
136. Campo S, Lacquaniti A, Trombetta D, Smeriglio A, Monardo P. Immune system dysfunction and inflammation in hemodialysis patients: two sides of the same coin. *J Clin Med*. 2022;11:3759.
137. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31:388-97.
138. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C i sur. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:2295-305.
139. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA i sur. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:556-64.
140. Wang AYM, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69:1726-32.

141. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B i sur. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2332-8.
142. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9 Suppl. 12:16-23.
143. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290:697-701.
144. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriès C, Rojas P i sur. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron*. 1982;31:103-10.
145. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25:1197-207.
146. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D i sur. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342:1478-83.
147. Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993;22:271-6.
148. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco M V i sur. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58:353-62.
149. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000;35 Suppl. 1:117-31.
150. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*. 2008;15:157-163.
151. Višević R, Mihalj M, Novak S, Ćosić A, Žulj M, Unfirer S i sur. Temeljni mehanizmi i manifestacije endotelne disfunkcije u autoimunim bolestima. *Med Vjesn*. 2012;44:125-34.
152. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40-8.
153. Böger RH, Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atheroscler Suppl*. 2003;4:23-8.
154. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease, from biology to clinical outcomes: a 2020 update. *J Clin Med*. 2020;9:1-27.

155. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M i sur. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl. 5:3-11.
156. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63:793-808.
157. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63:793-808.
158. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42:1050-65.
159. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1516-23.
160. Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, de Meester J, Heaf JG i sur. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1722-30.
161. Meisinger C, Döring A, Löwel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J*. 2006;27:1245-50.
162. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O i sur. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:324.
163. Newsome BB, McClellan WM, Allison JJ, Eggers PW, Chen S-C, Collins AJ i sur. Racial differences in the competing risks of mortality and ESRD after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:251-61.
164. Norris K, Mehrotra R, Nissenson AR. Racial Differences in Mortality and ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:205-8.
165. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med*. 2003;115:291-7.
166. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996;49:1379-85.

167. Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AG, Laurent G. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:919-22.
168. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J*. 2001;47:74-81.
169. Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ i sur. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1009-15.
170. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE i sur. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004;291:451-9.
171. Avram MM, Bonomini L V, Sreedhara R, Mittman N. Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:910-7.
172. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation*. 1992;86:475-82.
173. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, König P, Auinger M i sur. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl*. 2003;84:113-6.
174. Heymann EP, Kassimatis TI, Goldsmith DJA. Dyslipidemia, statins, and CKD patients' outcomes - review of the evidence in the post-sharp era. *J Nephrol*. 2012;25:460-72.
175. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:2-7.
176. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-232.
177. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A i sur. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65:2380-9.
178. Hsu SP, Pai MF, Peng Y Sen, Chiang CK, Ho TI, Hung KY. Serum uric acid levels show a „J-shaped“ association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:457-62.

179. Hsu WL, Li SY, Liu JS, Huang PH, Lin SJ, Hsu CC i sur. High uric acid ameliorates indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction and is associated with lower mortality among hemodialysis patients. *Toxins (Basel)*. 2017;9:20.
180. Liebman SE, Lamontagne SP, Huang L-S, Messing S, Bushinsky DA. Smoking in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of mortality and cardiovascular morbidity. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:257-65.
181. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int*. 2003;63:1462-7.
182. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriés C, Rojas P i sur. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron*. 1982;31:103-10.
183. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K i sur. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int*. 2000;57:S74-81.
184. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in «healthier» as compared with «sicker» haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2386-94.
185. Kara E, Ahbap E, Sahutoglu T, Sakaci T, Basturk T, Koc Y i sur. Elevated serum leptin levels are associated with good nutritional status in non-obese chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2015;83:147-53.
186. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB i sur. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3050-62.
187. Zhang F, Yin X, Huang L, Zhang H. The “adult inactivity triad” in patients with chronic kidney disease: A review *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1160450.
188. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16:85-94.
189. Charytan D. Is left ventricular hypertrophy a modifiable risk factor in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:578-85.
190. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.

191. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6.
192. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:S5-14.
193. Jy Y, Ra L, V M, Ga K. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:469-76.
194. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH i sur. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:107-14.
195. Fong Y, Moldawer LL, Marano M, Wei H, Barber A, Manogue K i sur. Cachectin/TNF or IL-1 alpha induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol.* 1989;256:659-65.
196. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The influence of inflammation on anemia in CKD patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21:375.
197. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1549-57.
198. Heerspink HJL, Gansevoort RT. Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: the pro view. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1079-88.
199. Gansevoort RT, Ritz E. Hermann Senator and albuminuria--forgotten pioneering work in the 19th century. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1057-62.
200. Pafundi PC, Garofalo C, Galiero R, Borrelli S, Caturano A, Rinaldi L i sur. Role of albuminuria in detecting cardio-renal risk and outcome in diabetic subjects. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:290.
201. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH i sur. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:1-87.
202. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic kidney disease and cardiovascular disease: is there any relationship? *Curr Cardiol Rev.* 2018;15:55-63.
203. Zoccali C, Mallamaci F. Homocysteine and risk in end-stage renal disease: A matter of context. *Kidney Int.* 2006;69:204-6.

204. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A i sur. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61:609-14.
205. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P i sur. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2965-71.
206. Vega A, Quiroga B, Abad S, Ruiz C, López-Gómez JM. Estudio de sobrehidratación en los pacientes en diálisis y su relación con la inflamación. *Nefrologia.* 2014;34:579-83.
207. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: clinical considerations. *Kidney Int Suppl.* 2003;64:13-25.
208. Uribarri J. Moderate metabolic acidosis and its effects on nutritional parameters in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1997;48:238-40.
209. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension.* 2006;47:1027-34.
210. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:31-39.
211. Brandenburg VM, Sinha S, Specht P, Ketteler M. Calcific uraemic arteriopathy: a rare disease with a potentially high impact on chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2289-98.
212. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, De Francisco A i sur. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1948-55.
213. Zoccali C, London G. Con: Vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:352-7.
214. Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif.* 2002;20:462-5.
215. Argekar P, Griffin V, Litaker D, Rahman M. Sleep apnea in hemodialysis patients: risk factors and effect on survival. *Hemodial Int.* 2007;11:435-41.
216. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:403-10.

217. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:53-61.
218. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:347-54.
219. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:564-72.
220. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl.* 2003;84:6-10.
221. Magnani S, Atti M. Uremic toxins and blood purification: a review of current evidence and future perspectives. *Toxins (Basel)* 2021;13:246.
222. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, Ramos AM, Sanchez-Niño MD, Martin-Cleary C i sur. Inflammatory cytokines as uremic toxins: “Ni son todos los que estan, ni estan todos los que son”. *Toxins(Basel).* 2017;9:114.
223. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T i sur. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:2087-93.
224. Mesaroš Devčić I, Bubić I, Rački S. Online hemodijafiltracija-novi standard u liječenju hemodijalizom? Online hemodiafiltration-new standard in the dialysis treatment? *Medicina Fluminensis.* 2010;46:489-97.
225. Muñoz R, Gallardo I, Valladares E, Saracho R, Martínez I, Ocharan J i sur. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodial Int.* 2006;10:28-32.
226. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V i sur. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763.
227. Del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis-clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin Dial.* 2011;24:56-64.
228. Chen M-F, Chang C-L, Liou S-Y. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif.* 1998;16:290-300.
229. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J i sur. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49:1304-13.

230. Dursun E, Dursun B, Süleymanlar G, Ozben T. Carbonyl stress in chronic renal failure: the effect of haemodialysis. *Ann Clin Biochem.* 2005;42:64-6.
231. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1272-80.
232. Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs.* 2003;27:230-6.
233. Sangeetha Lakshmi B, Harini Devi N, Suchitra MM, Srinivasa Rao PVLN, Siva Kumar V. Changes in the inflammatory and oxidative stress markers during a single hemodialysis session in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2018;40:534.
234. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J i sur. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996;49:1304-13
235. Navarro-García JA, Rodríguez-Sánchez E, Aceves-Ripoll J, Abarca-Zabalía J, Susmozas-Sánchez A, Lafuente LG i sur. Oxidative status before and after renal replacement therapy: differences between conventional high flux hemodialysis and on-line hemodiafiltration. *Nutrients.* 2019;11:2809.
236. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84:1096-107
237. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr.* 2001;21:343-79.
238. Wang Y, Gao L. Inflammation and cardiovascular disease associated with hemodialysis for end-stage renal disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:800950.
239. Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract.* 2006;21:68-81.
240. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P i sur. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr.* 2008;27:557-64.
241. Stenvinkel P. Can treating persistent inflammation limit protein energy wasting? *Semin Dial.* 2013;26:16-9.

242. Kopple JD. Clinical trials for the treatment of secondary wasting and cachexia pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr.* 1999;129:247-251.
243. Garibotto G, Fiorini K, Sala MR, Marchelli M, Verzola D, Rossi D i sur. Amino acid loss with polyethersulfone. *Contrib Nephrol.* 2003;138:59-67.
244. De Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW i sur. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2957-64.
245. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome-the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl. 11:28-31.
246. Kirushnan BB, Subba Rao B, Annigeri R, Balasubramanian S, Seshadri R, Prakash KC i sur. Impact of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis on the outcome in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2017;27:277-83.
247. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *Journal of Renal Nutrition.* 2009;19:127-35.
248. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011;216:446-51.
249. Kalantar-Zadeh K, Geffen D. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next?. *Semin Dial.* 2005;18:365-369.
250. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY. Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif.* 2005;23:57-63.
251. Tessier FJ. La réaction de Maillard dans le corps humain. Découvertes majeures et facteurs qui affectent la glycation. *Pathologie Biologie.* 2010;58:214-9.
252. Takeuchi M. Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:105.
253. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta.* 1968;22:296-8.

254. Cerami A. The unexpected pathway to the creation of the HbA1c test and the discovery of AGE's. *J Intern Medicine*. 2012;271:219-26.
255. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Shi Du Yan, Wang F, Pan YCE i sur. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267:14998-5004.
256. Twarda-clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*. 2022;11:1312.
257. Vlassara H, Striker GE. Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:697-719.
258. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced glycation end-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7561-76.
259. Nagai R, Matsumoto K, Ling X, Suzuki H, Araki T, Horiuchi S. Glycolaldehyde, a reactive intermediate for advanced glycation end products, plays an important role in the generation of an active ligand for the macrophage scavenger receptor. *Diabetes*. 2000;49:1714-23.
260. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res*. 2009;8:754-69.
261. Ziemann S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail*. 2004;10:144-151.
262. Ramana K V. Aldose reductase: new insights for an old enzyme. *Biomol Concepts*. 2011;2:103-14.
263. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54:405-19.
264. Lai SWT, Lopez Gonzalez EDJ, Zoukari T, Ki P, Shuck SC. Methylglyoxal and its adducts: induction, repair, and association with disease. *Chem Res Toxicol*. 2022;35:1720-46.
265. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJL, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1146-55.
266. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2:411-29.

267. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N i sur. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. *Cell Metab.* 2018;28:337-52.
268. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:3-21.
269. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-25.
270. Song J, Eyster KM, Kost CK, Kjellsen B, Martin DS. Involvement of protein kinase C-CPI-17 in androgen modulation of angiotensin II-renal vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2010;85:614-21.
271. Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong G-B, Park YM i sur. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: a common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2017;177:44-55.
272. Sharifi-Zahabi E, Sharafabad FH, Abdollahzad H, Malekhamdi M, Rad NB. Circulating advanced glycation end products and their soluble receptors in relation to all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Adv Nutr.* 2021;12:2157-2171.
273. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:645-659.
274. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): Pharmacological inhibition in diabetes. *Pathol Biol (Paris).* 2006;54:405-19.
275. Ahmad S, Siddiqui Z, Rehman S, Khan MY, Khan H, Khanum S i sur. A glycation angle to look into the diabetic vasculopathy: cause and cure. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15:352-364.
276. Wang F, Zhao Y, Niu Y, Wang C, Wang M, Li Y i sur. Activated glucose-6-phosphate dehydrogenase is associated with insulin resistance by upregulating pentose and pentosidine in diet-induced obesity of rats. *Horm Metab Res.* 2012;44:938-42.
277. Rabbani N, Adaikalakoteswari A, Rossing K, Rossing P, Tarnow L, Parving HH i sur. Effect of Irbesartan treatment on plasma and urinary markers of protein damage in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Amino Acids.* 2012;42:1627-39.
278. Kellow NJ, Savage GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:239-48.

279. Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR. The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycooxidation reactions. *J Biol Chem.* 1996;271:9982-6.
280. Rabbani N, Adaikalakoteswari A, Larkin JR, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ, Yue DK i sur. Analysis of serum advanced glycation endproducts reveals methylglyoxal-derived advanced glycation MG-H1 free adduct is a risk marker in non-diabetic and diabetic chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;24:152.
281. van Eupen MGA, Schram MT, Colhoun HM, Scheijen JLJM, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG. Plasma levels of advanced glycation endproducts are associated with type 1 diabetes and coronary artery calcification. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:149.
282. Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M i sur. Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, in CKD and dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:1441-9.
283. Hricik DE, Schulak JA, Sell DR, Fogarty JF, Monnier VM. Effects of kidney or kidney-pancreas transplantation on plasma pentosidine. *Kidney Int.* 1993;43:398-403.
284. Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, Glorieux G, Delanghe JR, Speeckaert MM. The role of advanced glycation end products and its soluble receptor in kidney diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3439.
285. Koska J, Gerstein HC, Beisswenger PJ, Reaven PD. Advanced glycation end products predict loss of renal function and high-risk chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:684-91.
286. Motomiya Y, Oyama N, Iwamoto H, Uchimura T, Maruyama I. N(ε)-(carboxymethyl)lysine in blood from maintenance hemodialysis patients may contribute to dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 1998;54:1357-66.
287. Miyata T, Van C, De Strihou Y, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of «carbonyl stress» in long-term uremic complications. *Kidney Int.* 1999;55:389-399.
288. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:25-31.
289. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:354.
290. Giacco F, Du X, D'Agati VD, Milne R, Sui G, Geoffrion M i sur. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice. *Diabetes.* 2014;63:291-9.

291. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K, Heidland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney Int.* 2007;72:1113-21.
292. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:803-813.
293. Aragonès G, Rowan S, Francisco SG, Yang W, Weinberg J, Taylor A i sur. Glyoxalase system as a therapeutic target against diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:1062.
294. Chen YJ, Kong L, Tang ZZ, Zhang YM, Liu Y, Wang TY i sur. Hesperetin ameliorates diabetic nephropathy in rats by activating Nrf2/ARE/glyoxalase 1 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:1166-75.
295. Twarda-clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziółkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to ages. *Cells.* 2022;11:1312.
296. Bansal S, Burman A, Tripathi AK. Advanced glycation end products: key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes. *World J Diabetes.* 2023;14:1146-62.
297. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018;78:113-120.
298. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative stress in ESRD patients on dialysis and the risk of cardiovascular diseases. *Antioxidants.* 2020;9:1-24.
299. An Y, Xu B tuo, Wan S rong, Ma X mei, Long Y, Xu Y i sur. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. Vol. 22, *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:237.
300. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC i sur. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem.* 1992;267:14998-5004.
301. Miyazaki A, Nakayama H, Horiuchi S. Scavenger receptors that recognize advanced glycation end products. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12:258-62.
302. Schmidt AM, Yan S Du, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest.* 2001;108:949-955.

303. Sugaya K, Fukagawa T, Matsumoto KI, Mita K, Takahashi EI, Ando A i sur. Three genes in the human MHC class III region near the junction with the class II: gene for receptor of advanced glycosylation end products, PBX2 homeobox gene and a notch homolog, human counterpart of mouse mammary tumor gene int-3. *Genomics*. 1994;23:408-19.
304. Prasad K, Dhar I, Zhou Q, Elmoselhi H, Shoker M, Shoker A. AGEs/sRAGE, a novel risk factor in the pathogenesis of end-stage renal disease. *Mol Cell Biochem*. 2016;423:105-14.
305. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y i sur. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999;97:889-901.
306. Rashid G, Benchetrit S, Fishman D, Bernheim J. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. *Kidney Int*. 2004;66:1099-106.
307. Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2012;32:385-393.
308. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, Yonekura H, Ohashi S, Takeuchi M i sur. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest*. 2001;108:261-8.
309. Sourris KC, Morley AL, Koitka A, Samuel P, Coughlan MT, Penfold SA i sur. Receptor for AGEs (RAGE) blockade may exert its renoprotective effects in patients with diabetic nephropathy via induction of the angiotensin II type 2 (AT2) receptor. *Diabetologia*. 2010;53:2442-51.
310. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20:440-51.
311. Friedlander MA, Witko-Sarsat V, Nguyen AT, Wu YC, Labrunte M, Verger C i sur. The advanced glycation endproduct pentosidine and monocyte activation in uremia. *Clin Nephrol*. 1996;45:379-82.
312. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V i sur. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1991;325:836-42.
313. Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia*. 1996;39:149-60.

314. Ritz E, Deppisch R, Nawroth P. Toxicity of uraemia--does it come of AGE? *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:1-2.
315. Schinzel R, Münch G, Heidland A, Sebekova K. Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron.* 2001;87:295-303.
316. Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney Int.* 1994;46:216-22.
317. Ateshkadi A, Johnson CA, Founds HW, Zimmerman SW. Serum advanced glycosylation end-products in patients on hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int.* 1995;15:129-33.
318. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Bs F, Manogue KR, York N i sur. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet.* 1994;343:1519-1522.
319. Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Deppisch R, Ritz E, Gerbitz KD. Immunological determination of advanced glycosylation end-products in human blood and urine. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:657-64.
320. Mitsuhashi T, Li YM, Fishbane S, Vlassara H. Depletion of reactive advanced glycation endproducts from diabetic uremic sera using a lysozyme-linked matrix. *J Clin Invest.* 1997;100:847-54.
321. Odetti P, Fogarty J, Sell DR, Monnier VM. Chromatographic quantitation of plasma and erythrocyte pentosidine in diabetic and uremic subjects. *Diabetes.* 1992;41:153-9.
322. Jadoul M, Ueda Y, Yasuda Y, Saito A, Robert A, Ishida N i sur. Influence of hemodialysis membrane type on pentosidine plasma level, a marker of «carbonyl stress». *Kidney Int.* 1999;55:2487-92.
323. Miyata T, Ueda Y, Yoshida A, Sugiyama S, Iida Y, Jadoul M i sur. Clearance of pentosidine, an advanced glycation end product, by different modalities of renal replacement therapy. *Kidney Int.* 1997;51:880-7.
324. Miyata T, Fu MX, Kurokawa K, Van Ypersele De Strihou C, Thorpe SR, Baynes JW. Autoxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma: is there oxidative stress in uremia? *Kidney Int.* 1998;54:1290-5.
325. Wróbel K, Wróbel K, Garay-Sevilla ME, Nava LE, Malacara JM. Novel analytical approach to monitoring advanced glycosylation end products in human serum with on-line spectrophotometric and spectrofluorometric detection in a flow system. *Clin Chem.* 1997;43:1563-9.

326. Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A, Heidland A, Münch G, Bahner U i sur. Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol.* 2000;54:276-83.
327. Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR. The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycooxidation reactions. *J Biol Chem.* 1996;271:9982-6.
328. Henle T, Deppisch R, Beck W, Hergesell O, Hänsch GM, Ritz E. Advanced glycated end-products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compounds. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1968-75.
329. Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, Wu YC, Deoreo PB, Araki A i sur. Mechanisms for the formation of glycooxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;57:2571-85.
330. Odani H, Shinzato T, Matsumoto Y, Usami J, Maeda K. Increase in three alpha, beta-dicarbonyl compound levels in human uremic plasma: specific in vivo determination of intermediates in advanced Maillard reaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:89-93.
331. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999;48:1-9.
332. Sakata N, Imanaga Y, Meng J, Tachikawa Y, Takebayashi S, Nagai R i sur. Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 1999;142:67-77.
333. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:218-24.
334. Suliman ME, Stenvinkel P, Jogestrand T, Maruyama Y, Qureshi AR, Bárány P i sur. Plasma pentosidine and total homocysteine levels in relation to change in common carotid intima-media area in the first year of dialysis therapy. *Clin Nephrol.* 2006;66:418-25.
335. Tarsio JF, Reger LA, Furcht LT. Decreased interaction of fibronectin, type IV collagen, and heparin due to nonenzymatic glycation. Implications for diabetes mellitus. *Biochemistry.* 1987;26:1014-20.

336. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1852-60.
337. Wang L, Wu J, Guo X, Huang X, Huang Q. RAGE plays a role in LPS-induced NF- κ B activation and endothelial hyperpermeability. *Sensors (Basel).* 2017;17:722.
338. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49:1535-1541.
339. Miura J, Yamagishi SI, Uchigata Y, Takeuchi M, Yamamoto H, Makita Z i sur. Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2003;17:16-21.
340. Drüeke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:17-24.
341. Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N i sur. Beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest.* 1993;92:1243-52.
342. Charra B, Calemard E, Laurent G. Chronic renal failure treatment duration and mode: their relevance to the late dialysis periarticular syndrome. *Blood Purif.* 1988;6:117-24.
343. Ogawa H, Saito A, Oda O, Nakajima M, Chung TG. Detection of novel beta 2-microglobulin in the serum of hemodialysis patients and its amyloidogenic predisposition. *Clin Nephrol.* 1988;30:158-63.
344. Ronco C, Heifetz A, Fox K, Curtin C, Brendolan A, Gastaldon F i sur. Beta 2-microglobulin removal by synthetic dialysis membranes. Mechanisms and kinetics of the molecule. *Int J Artif Organs.* 1997;20:136-43.
345. Mourad G, Argilés A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:798-804.
346. Du Yan S, Zhu H, Fu J, Yan SF, Roher A, Tourtellotte WW i sur. Amyloid-beta peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:5296-301.
347. Owen WF, Hou FF, Stuart RO, Kay J, Boyce J, Chertow GM i sur. Beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products modulates collagen synthesis by human fibroblasts. *Kidney Int.* 1998;53:1365-73.

348. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, Den Hollander NC i sur. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3687-93.
349. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:301-10.
350. Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S i sur. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2587-93.
351. Koyama H, Shoji T, Fukumoto S, Shinohara K, Shoji T, Emoto M i sur. Low circulating endogenous secretory receptor for AGEs predicts cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:147-53.
352. Lewis EJ, Greene T, Spitaler S, Blumenthal S, Berl T, Hunsicker LG i sur. Pyridoxin in type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:131-6.
353. Bolton WK, Catran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K i sur. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004;24:32-40.
354. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens.* 2004;17:23-30.
355. Yang S, Litchfield JE, Baynes JW. AGE-breakers cleave model compounds, but do not break Maillard crosslinks in skin and tail collagen from diabetic rats. *Arch Biochem Biophys.* 2003;412:42-6.
356. Vasdev S, Gill VD, Singal PK. Modulation of oxidative stress-induced changes in hypertension and atherosclerosis by antioxidants. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11:206-216.
357. Rysz J, Franczyk B, Cialkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9:495.
358. Agalou S, Ahmed N, Dawnay A, Thornalley PJ. Removal of advanced glycation end products in clinical renal failure by peritoneal dialysis and haemodialysis. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:1394-6.
359. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:524-31.

360. Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K, Miyazaki S, Sakai S, Morita T i sur. Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41 Suppl. 1:61-67.
361. Hricik DE, Schullak JA, Sell DR, Fogarty JF, Monnier VM. Effects of kidney or kidney-pancreas transplantation on plasma pentosidine. *Kidney Int.* 1993;43:398-403.
362. Simon JP, Bader M-F, Aunis D. Secretion from chromaffin cells is controlled by chromogranin A-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:1712-1716.
363. Mahata SK, O'connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H i sur. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest.* 1997;100:1623-33.
364. Radek KA, Lopez-Garcia B, Hupe M, Niesman IR, Elias PM, Taupenot L i sur. The neuroendocrine peptide catestatin is a cutaneous antimicrobial and induced in the skin after injury. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1525-34.
365. Mahata SK, Mahata M, Fung MM, O'Connor DT. Catestatin: A multifunctional peptide from chromogranin A. *Regul Pept.* 2010;162:33.
366. Zalewska E, Kmieć P, Sworcak K. Role of catestatin in the cardiovascular system and metabolic disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:909480.
367. Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides (NY).* 1998;19:1241-8.
368. Hoq MI, Niyonsaba F, Ushio H, Aung G, Okumura K, Ogawa H. Human catestatin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2011;64:108-18.
369. Kabadi S V., Ally A. Negative cardiotropism by catestatin and its variants. *Endocrinology.* 2008;149:4778-9.
370. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK i sur. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology.* 2008;149:4780-93.
371. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD. Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature.* 1967;215:58-9.
372. Schneider FH, Smith AD, Winkler H. Secretion from the adrenal medulla: biochemical evidence for exocytosis. *Br J Pharmacol Chemother.* 1967;31:94.

373. Drees BM, Hamilton JW. Processing of chromogranin A by bovine parathyroid secretory granules: production and secretion of N-terminal fragments. *Endocrinology*. 1994;134:2057-63.
374. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T i sur. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol*. 2017;154:37-61.
375. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl. 2:69-72.
376. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Baczyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E i sur. Chromogranin A - Unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*. 2016;12:1-9.
377. Tramonti G, Ferdeghini M, Annichiarico C, Norpoth M, Donadio C, Bianchi R i sur. Relationship between renal function and blood level of chromogranin A. *Ren Fail*. 2001;23:449-57.
378. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int*. 1990;37:955-64.
379. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Qvigstad G, Falkmer S, Waldum HL. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:969-73.
380. Bhatia D, Capili A, Choi ME. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: potential therapeutic approaches. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39:244.
381. Chen Y, Mahata M, Rao F, Khandrika S, Courel M, Fung MM i sur. Chromogranin A regulates renal function by triggering Weibel-Palade body exocytosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1623-32.
382. Benigni A. Defining the role of endothelins in renal pathophysiology on the basis of selective and unselective endothelin receptor antagonist studies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995;4:349-53.
383. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299:1538-1545.
384. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:365-72.

385. Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie B-J, Colin DA, Chich J-F, Vidic J i sur. Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PLoS One*. 2009;4:4501.
386. Frodermann V, Nahrendorf M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:198-200.
387. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M i sur. Catestatin as a biomarker of cardiovascular diseases: a clinical perspective. *Biomedicines*. 2021;9:1757.
388. Zalewska E, Kmieć P, Sworczak K. Role of catestatin in the cardiovascular system and metabolic disorders. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:909480.
389. Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides (NY)*. 1998;19:1241-8.
390. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, Thomas B, Lu CF, Perez B i sur. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:278-87.
391. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1335-45.
392. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Sinha Hikim AP, Mahata M, Ray S i sur. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*. 2005;115:1942-52.
393. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, Limchaiyawat PT, Tota B, Mahata SK i sur. The antihypertensive chromogranin A peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*. 2008;149:4780.
394. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, Brar BK, Barbieri SF, Tota B i sur. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H113.
395. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, Gallina C, Femminò S, Levi R i sur. Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/ reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3 β pathway and preserving mitochondrial membrane potential. *PLoS One*. 2015;10:0119790.

396. Chu SY, Peng F, Wang J, Liu L, Meng L, Zhao J i sur. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. *Peptides (NY)*. 2020;123:170200.
397. Brar BK, Helgeland E, Mahata SK, Zhang K, O'Connor DT, Helle KB i sur. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regul Pept*. 2010;165:63-70.
398. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12:373-408.
399. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1335-45.
400. Sahu BS, Obbineni JM, Sahu G, Allu PKR, Subramanian L, Sonawane PJ i sur. Functional genetic variants of the catecholamine-release-inhibitory peptide catestatin in an indian population: allele-specific effects on metabolic traits. *J Biol Chem*. 2012;287:43840-52.
401. Lunde IG, Aronsen JM, Kvaløy H, Qvigstad E, Sjaastad I, Tønnessen T i sur. Cardiac O-GlcNAc signaling is increased in hypertrophy and heart failure. *Physiol Genomics*. 2012;44:162-72.
402. Ying W, Tang K, Avolio E, Schilling JM, Pasqua T, Liu MA i sur. Immunosuppression of macrophages underlies the cardioprotective effects of CST (catestatin). *Hypertension*. 2021;77:1670-82.
403. Schreiber BD. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci*. 2003;325:179-93.
404. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003;16:85-94.
405. Liu L, Ding W, Li R, Ye X, Zhao J, Jiang J i sur. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides (NY)*. 2013;46:20-5.
406. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail*. 2011;4:669-75.

407. Jansson AM, Røsjø H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A i sur. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30:25-32.
408. Peng F, Chu S, Ding W, Liu L, Zhao J, Cui X i sur. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides (NY)*. 2016;86:112-7.
409. Zhu D, Wang F, Yu H, Mi L, Gao W. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16:691-7
410. Liu L, Ding W, Li R, Ye X, Zhao J, Jiang J i sur. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides (NY)*. 2013;46:20-5.
411. Palazzuoli A, Beltrami M, Nodari S, McCullough PA, Ronco C. Clinical impact of renal dysfunction in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12:186-99.
412. Sun H, Xian W, Geng L, Li E, Peng Z, Tian J. Increased plasma level of catestatin might be associated with poor prognosis in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1063-9.
413. Takiyyuddin MA, De Nicola L, Gabbai FB, Dinh TQ, Kennedy B, Ziegler MG i sur. Catecholamine secretory vesicles. Augmented chromogranins and amines in secondary hypertension. *Hypertension*. 1993;21:674-9.
414. Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie BJ, Colin DA, Chich JF, Vidic J i sur. Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PLoS One*. 2009;4:4501.
415. Rabbi MF, Labis B, Metz-Boutigue MH, Bernstein CN, Ghia JE. Catestatin decreases macrophage function in two mouse models of experimental colitis. *Biochem Pharmacol*. 2014;89:386-98.
416. Mohseni S, Emtenani S, Emtenani S, Asoodeh A. Antioxidant properties of a human neuropeptide and its protective effect on free radical-induced DNA damage. *J Pept Sci*. 2014;20:429-37.
417. Perrelli M-G, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B i sur. Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling. *Pflugers Arch*. 2013;465:1031-40
418. Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2021;134:111113.

419. Muntjewerff EM, Dunkel G, Nicolassen MJT, Mahata SK, Van Den Bogaart G. Catestatin as a target for treatment of inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2018;9:2199.
420. Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay GK, Zhou Z, Wollam J, Vu J i sur. Catestatin inhibits obesity-induced macrophage infiltration and inflammation in the liver and suppresses hepatic glucose production, leading to improved insulin sensitivity. *Diabetes.* 2018;67:841-8.
421. Dasgupta A, Bandyopadhyay GK, Ray I, Bandyopadhyay K, Chowdhury N, De RK i sur. Catestatin improves insulin sensitivity by attenuating endoplasmic reticulum stress: In vivo and in silico validation. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:464-81.
422. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB i sur. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2258-68.
423. Zoccali C, Torino C, Tripepiand G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:641-6.
424. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ. Dermal factors influencing measurement of skin autofluorescence. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13:165-70.
425. Kessel L, Sander B, Dalgaard P, Larsen M. Lens fluorescence and metabolic control in type 1 diabetic patients: a 14 year follow up study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1169-72.
426. Meerwaldt R, Graaf R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL i sur. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47:1324-30.
427. Da Moura Semedo C, Webb M, Waller H, Khunti K, Davies M. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations. *Postgrad Med J.* 2017;93:289-94.
428. Koetsier M, Nur E, Chunmao H, Lutgers HL, Links TP, Smit AJ i sur. Skin color independent assessment of aging using skin autofluorescence. *Opt Express.* 2010;18:14416-29.
429. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14:12222-48.
430. Viramontes Hörner D, Selby NM, Taal MW. Factors associated with change in skin autofluorescence, a measure of advanced glycation end products, in persons receiving dialysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5:654.

431. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1732-38.
432. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:1251-63.
433. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S i sur. Association of malnutrition-inflammation score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:298-309.
434. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial*. 2019;32:58-71.
435. Chantrel F, de Cornelissen F, Deloumeaux J, Lange C, Lassalle M, registre REIN. Survival and mortality in ESRD patients. *Nephrol Ther*. 2013;9 Suppl. 1:127-37.
436. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33 Suppl. 3:28-34.
437. Checheriță IA, Turcu F, Dragomirescu RF, Ciocâlțeu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:21-26.
438. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1925-31.
439. Liao F, Zheng Y, Cai J, Fan J, Wang J, Yang J i sur. Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion. *Sci Rep*. 2015;5:16590.
440. Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S i sur. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology*. 2011;132:527.
441. Jati S, Mahata S, Das S, Chatterjee S, Mahata SK. Catestatin: antimicrobial functions and potential therapeutics. *Pharmaceutics*. 2023;15:1550.
442. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK i sur. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:369-75

443. Xu WX, Fan YY, Song Y, Liu X, Liu H, Guo LJ. Prognostic differences of catestatin among young and elderly patients with acute myocardial infarction. *World J Emerg Med.* 2022;13:169-74.
444. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, Stanisic L, D'Amario D i sur. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2818-28.
445. Borovac JA, Glavas D, Grabovac ZS, Domic DS, D'amario D, Bozic J. Catestatin in acutely decompensated heart failure patients: insights from the CATSTAT-HF study. *J Clin Med.* 2019;8:1132.
446. Woowiec L, Rogowicz D, Banach J, Gilewski W, Sinkiewicz W, Grzesk G. Catestatin as a new prognostic marker in stable patients with heart failure with reduced ejection fraction in two-year follow-up. *Dis Markers.* 2020;2020:8847211.
447. Gayen JR, Gu Y, O'Connor DT, Mahata SK. Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin A null mouse. *Endocrinology.* 2009;150:5027-35.
448. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin a and the autonomic system: decomposition of heart rate variability and rescue by its catestatin fragment. *Endocrinology.* 2010;151:2760-8.
449. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. *Curr Med Chem.* 2018;25:1352-74.
450. Salem RM, Cadman PE, Chen Y, Rao F, Wen G, Hamilton BA i sur. Chromogranin A polymorphisms are associated with hypertensive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:600-14.
451. Zhang K, Mir SA, Makena Hightower C, Miramontes-Gonzalez JP, Maihofer AX, Chen Y i sur. Molecular mechanism for hypertensive renal disease: Differential regulation of chromogranin a expression at 3'-untranslated region polymorphism C+87T by MicroRNA-107. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1816-25.
452. Mir SA, Biswas N, Cheung W, Wan J, Webster N, MacEdo E i sur. Chromogranin A pathway: from pathogenic molecule to renal disease. *J Hypertens.* 2020;38:456-66.
453. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856.

454. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3711.
455. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in patients undergoing peritoneal dialysis: a current review of the literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3494867.
456. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging treat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1272-80.
457. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease, inflammation and cardiovascular outcomes. *Contrib Nephrol.* 2017;191:32-43.
458. Barreto D V., Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C i sur. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77:550-6.
459. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, Ioannou K, Katopodis KP, Tselepis A i sur. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:752-60.
460. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2001;14:193-199.
461. Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G, Hillebrands JL, Lefrandt JD, Smit AJ. Accumulation of Advanced Glycation End Products and Chronic Complications in ESRD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:138-50.
462. Marwick TH, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC i sur. Chronic kidney disease and valvular heart disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;96:836-49.
463. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM i sur. Calcific aortic valve disease: A consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2387-93.
464. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:218-24.
465. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A i sur. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the

- dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:9441-5.
466. Drüeke TB, Khoa TN, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Lacour B, Descamps-Latscha B. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:114-19.
467. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol*. 1998;44:1013-23.
468. Z H, S G, L N, MA M. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2012;4:90.
469. Leonardis D, Basta G, Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi R i sur. Circulating soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE) and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:748-55.
470. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:943-55.
471. Odetti P, Monacelli F, Storace D, Robaudo C, Rossi S, Deferrari G i sur. Correlation between pentosidine and endothelin-1 in subjects undergoing chronic hemodialysis. *Horm Metab Res*. 2006;38:817-20.
472. Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis. *BioFactors*. 2012;38:266-74.
473. Gross S, Van Ree RM, Oterdoom LH, De Vries APJ, Van Son WJ, De Jong PE i sur. Low levels of sRAGE are associated with increased risk for mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84:659-63.
474. Koyama H, Shoji T, Fukumoto S, Shinohara K, Shoji T, Emoto M i sur. Low circulating endogenous secretory receptor for AGEs predicts cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:147-53.
475. Wagner Z, Molnár M, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Wagner L i sur. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:294-300.
476. Roberts MA, Thomas MC, Fernando D, Macmillan N, Power DA, Ierino FL. Low molecular weight advanced glycation end products predict mortality in asymptomatic patients receiving chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1611-7.

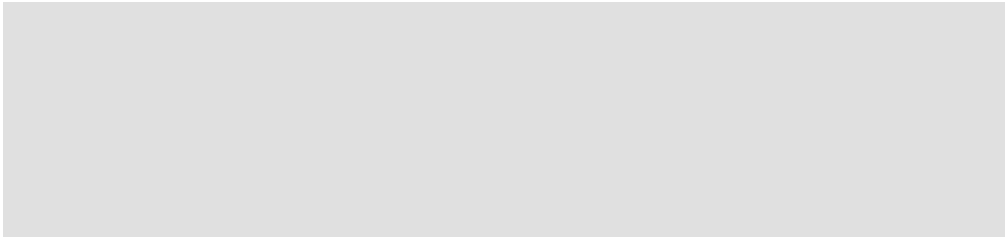
477. Busch M, Franke S, Müller A, Wolf M, Gerth J, Ott U i sur. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004;66:338-47.
478. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:524-31.
479. As'Habi A, Tabibi H, Hedayati M, Mahdavi-Mazdeh M, Nozary-Heshmati B. Association of malnutrition-inflammation score, dialysis-malnutrition score and serum albumin with novel risk factors for cardiovascular diseases in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2015;37:113-6.
480. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251-63.
481. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int.* 2004;66:2054-60.
482. Stenvinkel P, Heimbürrger O, Heimbürrger H, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T i sur. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-1911.
483. Kirushnan BB, Subba Rao B, Annigeri R, Balasubramanian S, Seshadri R, Prakash KC i sur. Impact of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis on the outcome in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2017;27:277-83.
484. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:648-58.
485. Cagnina A, Chabot O, Davin L, Lempereur M, Maréchal P, Oury C i sur. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:302-9.
486. Jonaidi H, Abbassi L, Yaghoobi MM, Kaiya H, Denbow DM, Kamali Y i sur. The role of GABAergic system on the inhibitory effect of ghrelin on food intake in neonatal chicks. *Neurosci Lett.* 2012;520:82-6.
487. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, Mele M, Alò R, Facciolo RM i sur. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience.* 2014;270:48-57.

488. Li JH, Wang W, Huang XR, Oldfield M, Schmidt AM, Cooper ME i sur. Advanced glycation end products induce tubular epithelial-myofibroblast transition through the RAGE-ERK1/2 MAP kinase signaling pathway. *Am J Pathol.* 2004;164:1389-97.
489. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res.* 2003;93:1159-69.
490. Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 1997;272:16498-506.
491. Miyata T, Hori O, Zhang J, Yan SD, Ferran L, Iida Y i sur. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta2microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. Implications for the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *J Clin Invest.* 1996;98:1088-94.
492. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1708-16.
493. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Bozic J i sur. Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:549-55.
494. Chen Y, Wang X, Yang C, Su X, Yang W, Dai Y i sur. Decreased circulating catestatin levels are associated with coronary artery disease: The emerging anti-inflammatory role. *Atherosclerosis.* 2019;281:78-88.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Mirko Luketin



OBRAZOVANJE i OSPOSOBLJAVANJE:

2004. Prva gimnazija u Splitu, klasični smjer

2010. Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2012. Polaganje državnog stručnog ispita za doktore medicine

2012. Tečaj naprednog održavanja života (engl. *Advanced life support, ALS*) Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora, Zadar

2013. Poslijediplomski doktorski studij „Medicina utemeljena na dokazima“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2013-2016. Licencirani predavač nastavnog predmeta „Pružanje prve pomoći osobama ozlijeđenima u prometnoj nesreći“, Hrvatski Crveni križ

2016. Poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja „Ultrazvuk abdomena“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

2016. „Ultrasound in primary, emergency&critical care medicine“ USLS Winfocus, Hrvatsko internističko društvo Hrvatskog liječničkog zbora, Klinički bolnički centar Zagreb

2018. polaganje specijalističkog ispita iz nefrologije, Klinički bolnički centar Zagreb

2020. Poslijediplomski tečaj stalnog usavršavanja „Doplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila“ Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava

2021. Poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja „Ultrazvuk štitnjače“ Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

RADNO ISKUSTVO:

2011.-2012. Pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru Split i na Odjelu za upalne bolesti crijeva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

2012. Liječnik u ordinacijama obiteljske medicine i pedijatrije, Dom Zdravlja SDŽ

2012.-2013. Liječnik u ispostavama za hitnu medicinsku pomoć na priobalju i otocima, Zavod za hitnu medicinu SDŽ

2013.-2018. Specijalizant nefrologije Zavoda za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split

2018.- trenutačno: specijalist nefrolog u Kliničkom bolničkom centru Split

2018.- trenutačno: suradnik u nastavi na katedri Interna medicina na hrvatskom i engleskom jeziku, smjer doktor medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2022.- trenutačno: suradnik u nastavi na Katedri za internu medicinu, studij Dentalna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje francuskim, talijanskim i engleskim jezikom kao i znanstvenom metodologijom.

ČLANSTVA:

2011.- Hrvatska liječnička komora

2013.- Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

2014. - Europsko udruženje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

IZABRANA KONGRESNA PRIOPĆENJA I POSTERI:

Luketin M, Mizdrak M, Mohorović I, Brković T, Glavina Durdov M, Galešić Ljubanović D. Tubulointerstitial nephritis and acute kidney injury due to simultaneous Hantaan and Parvo B19 virus infection. 2023. 5th International Renal Pathology Conference, Zagreb, 18th-20th May 2023.

Mizdrak M, **Luketin M**, Mohorović I, Brković T, Glavina Durdov M, Galešić Ljubanović D. Thrombotic microangiopathy and chronic kidney disease due to excessive COVID-19 vaccination - a case report. 2023. 5th International Renal Pathology Conference, Zagreb, 18th-20th May 2023.

Mizdrak M, Borić Škaro D, **Luketin M**, Mayer A. Adropin, krutost krvnih žila i završni produkti glikozilacije u bolesnika na hemodijalizi. 2021. DiaTransplant. 8. hrvatski simpozij o nadomještanju bubrežne funkcije s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.10.2021.-17.10.2021.

STRUČNI INTERESI:

- biopsija bubrega i glomerularne bolesti
- arterijska hipertenzija
- internistički ultrazvuk
- hemodijaliza

POGLAVLJA U KNJIZI:

Luketin M. Kontrastna nefropatija. U: Hitna stanja u internoj medicini - odabrane teme. Daniela Marasović Krstulović i sur. Medicinska naklada, Zagreb 2022.

IZABRANE PUBLIKACIJE:

1. **Luketin M**, Mizdrak M, Boric-Skaro D, Martinovic D, Tokic D, Vilovic M i sur. Plasma catestatin levels and advanced glycation end products in patients on hemodialysis. *Biomolecules*. 2021;11:456.
2. Boric-Skaro D, Mizdrak M, **Luketin M**, Martinovic D, Tokic D, Vilovic M, i sur. Serum adropin levels in patients on hemodialysis. *Life*. 2021;11:337.
3. Mizdrak M, Kurir TT, **Luketin M**, Mayer A, Mizdrak I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient on maintenance hemodialysis: Case report. *Ther Apher Dial*. 2021;25:366-68.
4. Domjanović J, Domjanović Škopinić T, Radić J, **Luketin M**, Jeličić I, Matetic A. Performance of derived laboratory biomarkers with regard to 30-day mortality in kidney transplant recipients with COVID-19. *Life*. 2022;12:2068.
5. Jelacic I, Kovacic V, **Luketin M**, Mikacic M, Skaro DB. Atypical HUS with multiple complement system mutations triggered by synthetic psychoactive drug abuse: a case report. *J Nephrol*. 2023;1-3.

11. PRIVITCI

Zbroj pothranjenosti i upale (engl. <i>Malnutrition inflammation score, MIS</i>) na dijalizi			
(A) POVIJEST BOLESTI			
1. Promjene u suhoj tjelesnoj težini (TT/kg) u zadnjih 3-6 mjeseci; nap. mjerenje poslije postupka HD			
0	1	2	3
Bez smanjenja suhe TT ili gubitak tjelesne mase <0,5 kg	Manji gubitak tjelesne mase ($\geq 0,5$ kg, ali ≤ 1 kg)	Gubitak tjelesne mase više od 1 kg, ali manje od 5%	Gubitak tjelesne mase više od 5%
2. Unos namirnica			
0	1	2	3
Uredan apetit i stabilan način ishrane	Suboptimalni unos krute hrane	Umjereno pogoršanje unosa krute hrane do pune tekuće ishrane	Hipokalorične tekućine do gladovanja
3. Probavni simptomi			
0	1	2	3
Asimptomatski bolesnik; uredan apetit	Blagi GI simptomi, inapetencija ili povremena mučnina	Povremeno povraćanje ili stalne umjerene GI tegobe	Učestalo povraćanje, proljevi ili ozbiljna anoreksija
4. Pogoršanje funkcionalnog kapaciteta povezanog s prehranbenim funkcijama i navikama			
0	1	2	3
Uredan funkcionalni kapacitet tj. anamneza prehrane	Povremene poteškoće s osnovnim kretanjama ili česti osjećaj umora	Poteškoće s bazičnim aktivnostima (npr. odlazak na WC)	Ležeci ili nepokretni bolesnik
5. Komorbiditeti koji uključuju i broj godina nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom			
0	1	2	3
Na dijalizi <1 godine, bez komorbiditeta osim neposrednih komplikacija zatajenja bubrega	Na dijalizi 1-4 godine ili blaži komorbiditeti (isključuje MCC*)	Na dijalizi >4 godine ili umjereno teški komorbiditeti (uključuje jedan od MCC*)	Bilo koji ozbiljni multipli komorbiditeti (2 ili više MCC*)
*MCC (engl. <i>Major Comorbid Conditions</i>): uključuje kronično srčano zatajenje III ili IV NYHA (engl. <i>New York Heart Association</i>) razreda, AIDS (engl. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>), tešku koronarnu bolest, najmanje umjerenu kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOPB), neurološku bolest ili deficit, metastatsku zloćudnu bolest ili recentnu kemoterapiju.			

(B) FIZIČKI PREGLED			
6. Redukcija masnih zaliha ili gubitak masnog tkiva potkožja regije tricepsa, bicepsa i pektoralnih mišića, zigomatična regija/ispod očiju			
0	1	2	3
Bez promjene	Blago	Umjereno	Teško
7. Gubitak mišićne mase (ključna kost, lopatica, rebra, kvadriceps, koljeno, međukoštano mišićje)			
0	1	2	3
Uredan status; bez promjene	Blago	Umjereno	Teško
(C) INDEKS TJELESNE MASE (ITM, kg/m²)			
8. Indeks tjelesne mase			
0	1	2	3
ITM ≥ 20 kg/m ²	ITM 18-19.99 kg/m ²	ITM 16-17.99 kg/m ²	ITM ≤ 16 kg/m ²
(D) BIOKEMIJSKI POKAZATELJI			
9. Serumska koncentracija albumina			
0	1	2	3
≥ 40 g/L	35-39 g/L	30-34 g/L	< 30 g/L
10. Serumski TIBC (praktični ekvivalent transferina)			
0	1	2	3
≥ 45 μmol/L	36-44 μmol/L	27-35 μmol/L	< 27 μmol/L
UKUPNI ZBROJ: (0-30)			
Alat nutritivnog probira iz Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2001;38:1251-63.			

Zbroj pothranjenosti na dijalizi (engl. <i>Dialysis malnutrition score, DMS</i>)					
(A) POVIJEST BOLESTI					
1. Ukupna promjena tjelesne mase u zadnjih 6 mjeseci:					
1	2	3	4	5	*
Bez promjene	Manji gubitak tjelesne mase (<5%)	Gubitak tjelesne mase 5-10%	Gubitak tjelesne mase <10%	Gubitak tjelesne mase >10%	
2. Unos hrane:					
1	2	3	4	5	*
Uredan	Suboptimalni unos krute hrane	Dominatno tekuća hrana ili umjereno smanjenje unosa hrane	Hipokalorijska tekuća ishrana	Gladovanje	
3. Gastrointestinalni simptomi i znakovi:					
1	2	3	4	5	*
Bez simptoma	Mučnina	Povraćanje ili umjerene probavne tegobe	Proljevi	Anoreksija	
4. Promjene funkcionalnog kapaciteta povezane s prehranbenim navikama:					
1	2	3	4	5	*
Nema promjena/uredan	Teškoće s osnovnim kretnjama (ustajanje...)	Teškoće sa svakodnevnim aktivnostima	Lagana aktivnost/malo fizičke aktivnosti	Ležeći ili nepokretni bolesnik	
5. Komorbiditeti					
1	2	3	4	5	*
Trajanje dijaliznog liječenja <12 mjeseci, bez komorbiditeta osim neposrednih komplikacija zatajenja bubrega	Trajanje dijaliznog liječenja 1-2 godine ili blaži komorbiditeti	Trajanje dijaliznog liječenja 2-4 godine ili dob >75 godina ili umjereno teški komorbiditeti	Trajanje dijaliznog liječenja >4 godine ili teški komorbiditeti	Vrlo teški brojni komorbiditeti	

(B) FIZIČKI PREGLED					
1. Redukcija masnih zaliha ili gubitak masnog tkiva potkožja (regije tricepsa, bicepsa i pektoralnih mišića, zigomatična regija/ispod očiju)					
1	2	3	4	5	*
Ne		Umjereni		Teški	
2. Gubitak mišićne mase (ključna kost, lopatica, rebra, kvadriceps, koljeno, međukoštano mišićje)					
1	2	3	4	5	*
Ne		Umjereni		Teški	
UKUPNI ZBROJ: (7- 35)					
7-14, dobra uhranjenost; 15-21, umjereni pothranjenost; 22-35, teška pothranjenost					
* <i>napomene</i>					
Alat nutritivnog probira iz Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee G H, Luft F C. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 1999;14:1732–38.					