

Značaj i određivanje vrijednosti visokoosjetljivih troponina I i T u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Lozić, Branko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:640958>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Branko Lozić

**Značaj i određivanje vrijednosti
visokoosjetljivih troponina I i T u bolesnika
s kroničnom bubrežnom bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica korištenih u radu

ACC	američki kardiološki koledž, engl. <i>American college of cardiology</i>
ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim, engl. <i>angiotensin-converting enzyme</i>
ADP	adenozin-difosfat
AKS	akutni koronarni sindrom
AMI	akutni infarkt miokarda, engl. <i>acute myocardial infarction</i>
ANP	atrijski natriuretski peptid, engl. <i>atrial natriuretic peptide</i>
ARB	blokator receptora angiotenzina II, engl. <i>angiotensin II receptor blocker</i>
AST	aspartat-aminotransferaza
ATP	adenozin-trifosfat
BNP	natriuretski peptid tipa B, engl. <i>B-type natriuretic peptide</i>
cAMP	ciklički adenzin-monofosfat
CK	kreatin-kinaza, engl. <i>creatine kinase</i> (CK-MM, CK-BB, CK-MB)
CNP	natriuretski peptid tipa C, engl. <i>C-type natriuretic peptide</i>
CRIC	<i>Chronic kidney insufficiency cohort study</i> studija
CRP	C-reaktivni protein
cTnI	kardijalni troponin I
cTnT	kardijalni troponin T
CV	koeficijent varijacije, engl. <i>coefficient of variation</i>
EKG	elektrokardiogram
Er	eritrociti
ESRD	bubrežna bolest krajnjeg stadija, engl. <i>end-stage renal disease</i>
FSGS	fokalna segmentalna glomeruloskleroza
GDF-15	faktor diferencijacije rasta 15, engl. <i>growth differentiation factor-15</i>
GFR	brzina glomerularne filtracije, engl. <i>glomerular filtration rate</i>
GLP-1	glukagonu sličan peptid 1, engl. <i>glucagon-like peptide-1</i>

Hb	hemoglobin
HbA_{1c}	glikirani hemoglobin
H-FABP	srčani tip vezivnog proteina masnih kiselina, engl. <i>heart-type fatty acid-binding protein</i>
hs-CRP	visokoosjetljivi C-reaktivni protein
hs-cTnI	visokoosjetljivi kardijalni troponin I
hs-cTnT	visokoosjetljivi kardijalni troponin T
IgG	imunoglobulin G
IMA	ishemijom-modificirani albumin, engl. <i>ischemia-modified albumin</i>
KBB	kronična bubrežna bolest
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> organizacija
KT	krvni tlak
KV	kardiovaskularni
LDH	laktat-dehidrogenaza
LDL	lipoprotein male gustoće, engl. <i>low-density lipoprotein</i>
LOD	granica detekcije, engl. <i>limit of detection</i>
MCH	prosječni hemoglobin u eritrocitu, engl. <i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu, engl. <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	prosječni volumen eritrocita, engl. <i>mean corpuscular volume</i>
MDRD	<i>Modification in Diet in Renal Disease</i> jednadžba
MR	magnetska rezonancija
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija, engl. <i>multi-slice computed tomography</i>
NSAIDs	nesteroidni proutuupalni lijekovi, engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije, engl. <i>non ST-elevation myocardial infarction</i>
NT-proBNP	engl. <i>N-terminal proBNP</i>

PCI	perkutana koronarna intervencija, engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>
PTH	paratiroidni hormon
PTSMA	perkutana transluminalna ablacija septuma miokarda, engl. <i>percutaneous transluminal septal myocardial ablation</i>
RAAS	sustav renin-angiotenzin-aldosteron, engl. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>
RDW	širina distribucije volumena eritrocita, engl. <i>red blood cell distribution width</i>
RI	relativni indeks
sCD40L	topljivi CD40 ligand, engl. <i>soluble CD40 ligand</i>
SGLT-2	natrij-glukoza kotransporter 2, engl. <i>sodium-glucose cotransporter-2</i>
SLE	sistemska eritemski lupus
sST2	topljivi ST2, engl. <i>soluble ST2</i>
STEMI	infarkt miokarda sa ST-elevacijom, engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>
sTnI	skeletni troponin I
sTnT	skeletni troponin T
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza, engl. <i>total iron-binding capacity</i>
Tn	troponin
TSAT	zasićenost transferina, engl. <i>transferrin saturation</i>
UAP	nestabilna angina pectoris, engl. <i>unstable angina pectoris</i>
UIBC	nezasićeni kapacitet vezanja željeza, engl. <i>unsaturated iron binding capacity</i>
URL	gornja referentna granica, engl. <i>upper reference limit</i>
α1M	α ₁ -mikroglobulin

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. Kronična bubrežna bolest.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiopatogeneza.....	2
1.3. Najvažniji sustavni poremećaji.....	3
1.4. Dijagnostika.....	6
1.5. Liječenje.....	9
1.5.1. Nefarmakološko liječenje.....	9
1.5.2. Farmakološko liječenje.....	10
1.5.3. Dijaliza i transplantacija.....	12
2. Srčani biomarkeri i akutni koronarni sindrom.....	14
2.1. Osnovne značajke akutnog koronarnog sindroma.....	14
2.2. Srčani biomarkeri.....	15
2.2.1. Biomarkeri nekroze miokarda.....	16
2.2.2. Biomarkeri hemodinamskog stresa – natriuretski peptidi.....	19
2.2.3. Upalni i prognostički biomarkeri.....	20
3. Značaj i prognostički potencijal određivanja troponina u bolesnika s KBB-om.....	21
3.1. Istraživanja o povezanosti biomarkera s ukupnim i KV rizikom.....	22
3.1.1. Troponin T.....	22
3.1.2. Troponin I.....	24
3.1.3. Ostali biomarkeri.....	25
3.2. Metabolizam i ekskrecija troponina.....	26
4. Zaključak.....	30
5. Zahvale.....	32
6. Literatura.....	33
7. Životopis.....	38

SAŽETAK

Značaj i određivanje vrijednosti visokoosjetljivih troponina I i T u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Branko Lozić

Kronična bubrežna bolest (KBB) obilježena je postupnim i progresivnim gubitkom svih bubrežnih funkcija. Jedna petina muškaraca i jedna četvrtina žena u dobi iznad 65 godina boluje od KBB-a. Uzimajući u obzir rastuću incidenciju dijabetesa i hipertenzije koji predstavljaju glavne uzroke kroničnog gubitka bubrežne funkcije, može se zaključiti da KBB postaje globalni javnozdravstveni problem. Vodeći uzrok smrti u oboljelih od KBB-a su kardiovaskularne bolesti i to ponajviše bolesti vezane uz srce poput ishemijske bolesti srca i srčanog zatajenja. Visokoosjetljivi srčani troponini (hs-cTnT, hs-cTnI) zlatni su standard u dijagnostici kardijalne patologije. Najčešće se koriste u detekciji akutnog koronarnog sindroma, ali povećane se vrijednosti mogu zabilježiti u nizu patoloških stanja. Poznato je da se povećane serumske vrijednosti troponina mogu zabilježiti u više od dvije trećine pacijenata s KBB-om na dijalizi, čak i u odsustvu kardiovaskularnih bolesti. Cilj ovog rada bio je napraviti pregled literature i ustanoviti zašto dolazi do povećanja koncentracije troponina u krvi kroničnih bubrežnih bolesnika te zaključiti postoji li veza između povećanja njihove koncentracije i mortalitetnih i morbiditetnih pokazatelja. Pretraživanjem literature ustanovljeno je da su pacijenti u terminalnim stadijima bubrežnog zatajenja pod značajno povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i smrtnoga ishoda. Studije su također ukazale na snažnu povezanost između koncentracije visokoosjetljivih troponina i kardiovaskularnog, odnosno *all-cause* mortaliteta u oboljelih. S druge strane, iako je funkcija troponina jako dobro poznata, malo se zna o načinu njihovog metaboliziranja i ekskrecije. Teorija prema kojoj se troponini izlučuju bubrežima postaje sve prihvaćenija unutar znanstvenih krugova. Pojedine studije, od kojih su neke i hrvatskih autora, dokazale su prisustvo troponina u urinu i ukazale na patološke vrijednosti u oboljelih od KBB-a i akutnog koronarnog sindroma. Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se ustanovilo je li moguće koristiti troponine u urinu kao potencijalne biomarkere u prepoznavanju bubrežnih i kardiovaskularnih bolesti.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, biomarkeri, troponini, mortalitet, urin

SUMMARY

Significance and determination of high-sensitivity troponins I and T in patients with chronic kidney disease

Branko Lozić

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by gradual loss of all kidney functions over a period of time. One-fifth of men and one-quarter of women over the age of 65 suffer from CKD. Given the growing incidence of diabetes and hypertension, which are the main causes of this disease, CKD is becoming one of the major public health problems. The leading cause of death in people with CKD are cardiovascular diseases, primarily heart-related conditions such as ischemic heart disease and heart failure. High-sensitivity cardiac troponins (hs-cTnT, hs-cTnI) are crucial biomarkers used in the detection of cardiac pathology. They are mostly used in the detection of acute coronary syndrome, but elevated values can be also observed in several other conditions. Studies have shown that serum troponin levels are elevated in more than two-thirds of patients with CKD on dialysis, even in those without any cardiovascular pathology. The aim of this thesis was to review the literature and to determine the reason for the increase of troponin concentration in patients with CKD and to determine whether there is a connection between their increase and the mortality rate. Literature search revealed that patients with end-stage renal disease (ESRD) are at especially high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Studies have also shown a strong association of high-sensitivity troponins with cardiovascular and all-cause-mortality in those patients. On the other hand, even though the function of troponins is very well known, little is known about their excretion from the body. The theory that troponins are excreted by the kidneys is becoming widely accepted in scientific circles. New studies, some of which were performed by Croatian authors, have proven the presence of troponins in urine and have determined pathological values in patients with CKD and acute coronary syndrome. Further research is needed to determine whether it is possible to use troponins in urine as potential biomarkers for cardiovascular and kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, biomarkers, troponins, mortality, urine

1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) obilježena je dugoročnim i progresivnim pogoršanjem svih bubrežnih funkcija, uključujući one ekskrecijske, endokrine i homeostatske. Više od 70% slučajeva KBB-a posljedica su dijabetesa ili hipertenzije (1). U tablici br. 1 navedeni su potencijalni uzroci kronične bubrežne bolesti.

TABLICA br. 1 – Uzroci kronične bubrežne bolesti (prema *Yaqoob M. Chronic kidney disease. U: Kumar P, Clark M, ur. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8. izd. London: Elsevier Ltd; 2012. str. 615*) (1)

<u>Kongenitalne i nasljedne bolesti</u> Policistična bolest bubrega Medularna cistična bolest Tuberozna skleroza Kongenitalna opstruktivna uropatija Oksaloza Cistinoza	<u>Glomerularne bolesti</u> Primarni glomerulonefritisi Sekundarne bolesti glomerula: - dijabetička nefropatija - hemolitičko-uremični sindrom - postinfektivni glomerulonefritis - amiloidoza - lupusni nefritis - Wegenerova granulomatoza - sistemska sklerodermija
<u>Tubulointersticijske bolesti</u> Tubulointersticijski nefritis: idiopatski, uzrokovan lijekovima (analgeticima), alergijski Refluksna nefropatija Tuberkuloza Balkanska nefropatija Multipli mijelom Renalna papilarna nekroza Nefrokalcinoza	<u>Vaskularne bolesti</u> Hipertenzivna nefroskleroza Renovaskularna bolest Vaskulitisi malih i srednjih krvnih žila <u>Opstrukcije mokraćnog sustava</u> Tumori Nefrolitijaza Retroperitonealna fibroza Bolesti prostate

1.1. Epidemiologija

Prema procjenama, kroničnu bubrežnu bolest ima petina muškaraca i četvrtina žena u dobi između 65 i 74 godine te polovica starijih od 75 godina. Prema podacima, u Hrvatskoj se 4% populacije nalazi u 3. i 4. stadiju KBB-a (2).

Među njima, 30% starije je od 80 godina, a 20% starije je od 65 godina. Procjenjuje se da u SAD-u 15% odrasle populacije (otprilike 37 milijuna ljudi) ima KBB, pri čemu 9 od 10 osoba ne zna da ima bolest. Pri tome, jedno od dvoje ljudi koji imaju vrlo lošu bubrežnu funkciju i nisu na dijalizi, zapravo nisu niti dijagnosticirani. Slično kao i u Hrvatskoj, bolest dominantno zahvaća stariju populaciju pa tako 38% oboljelih ima 65 ili više godina (3). S obzirom na produljenje očekivanog trajanja života i starenje populacije te sve veću pojavnost šećerne bolesti i hipertenzije, jasno je zašto raste i učestalost KBB-a. U posljednjih nekoliko godina sve veći značaj u razvoju kroničnog oboljenja bubrega ima i prekomjerno konzumiranje nesteroidnih protuupalnih lijekova. KBB značajno povećava rizik od razvoja infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta što su i glavni uzroci smrti u oboljelih (2).

1.2. Etiopatogeneza

Neovisno o etiologiji bolesti (vidjeti tablicu br. 1), jednom kada bubreg izgubi više od polovice svojih nefrona, dolazi do postupne progresije KBB-a. U početku su pacijenti asimptomatski jer preostali nefroni kompenzatorno hipertrofiraju i preuzimaju funkciju oštećenih nefrona. Oštećenje i smanjenje broja nefrona uzrokuje adaptivnu hiperfiltraciju na razini glomerula, pri čemu se aktivira sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i povećava permeabilnost glomerularnih kapilara. Aktivacija RAAS-a povisuje vrijednost krvnoga tlaka, a povećana glomerularna permeabilnost vodi u filtraciju proteina i makromolekula te posljedičnu proteinuriju. Sve ove promjene uzrokuju nefrotoksičnu inflamaciju i remodeliranje bubrega, što naposljetku rezultira razvojem tubulointersticijske fibroze i sekundarne fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS). S vremenom se smanjuju brzina glomerularne filtracije (GFR) i klirens kreatinina te dolazi do razvoja sustavnih komplikacija (4).

Ranije se KBB klasificirala po fazama dok se danas prvenstveno koristi KDIGO (prema engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) klasifikacija po stadijima. Sve dok je vrijednost GFR-a u rasponu između 30 do 50 mL/min/1,73m², bolesnik u pravilu nema simptome, a ekskrecijske, metaboličke i sintetske funkcije bubrega su održane. Tada govorimo o bubrežnom oštećenju (insuficijenciji) tj. o smanjenju bubrežne rezerve. Kada GFR padne ispod 30 mL/min/1,73m² počinju se akumulirati dušikovi spojevi, tj. razvija se azotemija (povećanje plazmatske koncentracije dušikovih spojeva). Najvažniji spojevi koji se nakupljaju su kreatinin, urea, mokraćna kiselina, guanidin, cAMP te uremični toksini iz skupine „srednjih molekula“. Smanjuje se sposobnost koncentriranja mokraće pa se može javiti poliurija. Javljaju se i početni znaci bubrežne insuficijencije kao što su arterijska hipertenzija i anemija. Subjektivne tegobe još uvijek su minimalne (4,5).

Završna faza KBB-a (tzv. uremija) obilježena je GFR-om ispod 10 mL/min/1,73m², poremećajima u probavnom, kardiovaskularnom i živčanom sustavu te dodatnim pogoršanjem anemije i hipertenzije. O terminalnoj uremiji govorimo ako je GFR ispod 5 mL/min/1,73m² te prevladavaju simptomi uremičkog sindroma. Da bi pacijent preživio, nužna je dijaliza ili preemtivna transplantacija (5). U tablici br. 2 ukratko su prikazana osnovna obilježja KBB-a po fazama kako se ranije klasificiralo.

TABLICA br. 2 – Kliničke faze kronične bubrežne bolesti (prema *Duraković Z, Gašparović V, Ivanović D, Gjurašin M, Radošević-Stašić B. Bubrežna insuficijencija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija, knjiga prva. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1009.*) (5)

Kliničke faze KBB-a	% GFR-a	Opis
I.	30%	Smanjena bubrežna rezerva , u pravilu bez simptoma
II.	15%	Azotemija , početni znaci insuficijencije bubrega
III.	10%	Uremija , poremećaji u različitim organskim sustavima
IV.	<5%	Terminalna uremija , razvoj uremičkog sindroma

Pokrate: KBB – kronična bubrežna bolest, GFR – brzina glomerularne filtracije

1.3. Najvažniji sustavni poremećaji

U samom početku bolesti, tj. u fazi smanjenja bubrežne rezerve, bolesnici nemaju tegoba i KBB se može dokazati isključivo laboratorijskim pretragama. Čak i bolesnici s umjerenim oštećenjem ne moraju imati nikakve simptome bez obzira na to što imaju povećane vrijednosti koncentracije kreatinina i ureje u serumu. Jedan od prvih znakova bolesti može biti učestalo mokrenje noću nakon čega se obično počinju javljati edemi. Mogu se javljati i razni nespecifični simptomi poput malaksalosti, umora, povraćanja, mučnine, probavnih smetnji i sl (5).

Klinička slika razvijene bolesti pojavljuje se najčešće kada GFR padne ispod 10 mL/min/1,73m². Poremećaji ravnoteže elektrolita i tekućina nastaju zbog smanjenja sposobnosti koncentriranja urina.

Najčešće se očituju poliurijom i izostenurijom. O poliuriji govorimo kada je volumen urina u 24-satnom periodu veći od tri litre. Izostenurija je smanjenje specifične težine urina. U KBB-u dolazi do smanjenja glomerularne filtracije, ali i reapsorpcije natrija. Ipak, smanjenje filtracije uzrokuje retenciju natrija, a potom i vode, što dovodi do povećanja volumena tjelesnih tekućina i arterijske hipertenzije. Navedeno uzrokuje pojavu volumnog i tlačnog opterećenja srca zbog čega u kasnijim fazama bolesti često nalazimo popuštanje srca po tipu kroničnog srčanog zatajenja s mogućim epizodama akutne dekompenzacije (5,6).

Poremećaji ravnoteže kalija mogu se pojavljivati i u ranijim fazama bolesti, ali klinički značajni postaju tek kada GFR padne ispod 5 mL/min/1,73m^2 jer tada dolazi do razvoja simptoma hiperkalijemije. Iz tog razloga su bolesnici s KBB-om u terminalnim fazama osobito osjetljivi na primjenu diuretika koji štede kalij. Hiperkalijemija se najčešće prezentira znacima kardiotsičnosti te karakterističnim promjenama na EKG-u. Pri vrijednostima kalija većim od $5,5 \text{ mmol/L}$, P val se zaravnava, QRS kompleks se širi, a T val postaje karakteristično šiljast i oštar. U kliničkoj slici nađe se malaksalost i slabost miškulature. Koncentracija veća od $6,5 \text{ mmol/L}$ može uzrokovati pojavu nodalnih ili ventrikularnih aritmija te na koncu fibrilacije ventrikula i asistolije. U KBB-u hipokalijemija je znatno rjeđa (5,6,7).

U početnim je fazama bolesti acidobazna ravnoteža relativno održana jer preostali funkcijski sposobni nefroni povećavaju sekreciju vodikovih iona i reapsorpciju hidrogenkarbonata. Kako bolest napreduje, zbog smanjene sinteze amonijaka i smanjene tubularne regeneracije hidrogenkarbonata, a istovremeno zbog zadržavanja brojnih aniona (poglavito fosfata i sulfata), razvija se metabolička acidoza (1,5).

Retencija fosfata i smanjena sinteza aktivnog oblika vitamina D, kalcitriola, dovode do nastanka bubrežne osteodistrofije. Hiperfosfatemija pogoduje vezanju fosfata i kalcija koji se potom odlažu u periferna tkiva te se na taj način smanjuje razina kalcija u krvi. Smanjena proizvodnja kalcitriola (koji je potreban za apsorpciju kalcija u crijevu) smanjuje apsorpciju kalcija te njegova posljedično smanjena koncentracija potiče lučenje paratiroidnog hormona (PTH) i razvoj sekundarne hiperparatireoze. Lučenje PTH normalizira ili čak povećava razinu kalcija u krvi demineralizirajući i resorbirajući kost zbog povećane aktivnosti osteoklasta. U djece se razvija klinička slika renalnog rahitisa, a u odraslih osteomalacija (5).

Anemija je najčešći hematološki poremećaj u bolesnika s KBB-om. Prevalencija anemije kod bolesnika u 3. stadiju bolesti iznosi oko 42%, a u 5. stadiju oko 76%. Najčešći uzrok anemije u bolesnika s KBB-om je smanjena proizvodnja eritropoetina. Zbog toga u krajnjim stadijima pretežito nalazimo normocitnu i normokromnu anemiju. Osim zbog smanjene sinteze eritropoetina, posljedica je i uremične sredine u kojoj eritroidna loza koštane srži postaje manje osjetljiva na eritropoetin, a uremični toksini dodatno pogoduju razvoju hemolize.

Anemija također može biti uzrokovana manjkom željeza, kroničnom upalom, akutnim infekcijama, gubitkom krvi, nutritivnim deficitima (manjkom vitamina B12 i folne kiseline) i dr. Prevalencija manjka željeza u bolesnika raste usporedno s progresijom bolesti. Također, prisutnost uremičnih toksina dovodi do disfunkcije i smanjenja broja trombocita što se u uznapredovaloj bolesti može očitovati hemoragijskom dijatezom i produljenim vremenom krvarenja. Povećana je i učestalost formiranja hematoma na koži tijela (5,6,9).

Metabolički poremećaji proteina, ugljikohidrata i masti redovito se pojavljuju u teško oboljelih. Zbog nedovoljnog izlučivanja metabolita, u KBB-u se akumuliraju proizvodi metabolizma proteina zbog čega bolesnici u uznapredovalim fazama bolesti teže podnose unos proteina. Posljedično tomu, u kliničkoj se slici mogu naći povraćanje, mučnina, glavobolja te karakteristično uremično inje koje se pojavljuje po koži zbog transdermalnog izlučivanja ureje. Izražen svrbež također nije rijetkost (5).

Poremećaj metabolizma masti očituje se razvojem hipertrigliceridemije koja je važan čimbenik ubrzanog razvoja ateroskleroze u oboljelih. Nastaje zbog neadekvatnog metaboliziranja inzulina i njegovih raspadnih produkata na razini proksimalnog kanalića bubrega, što rezultira pojavom hiperinzulinizma. Budući da je inzulin važan anabolički hormon, njegova povećana koncentracija potiče sintezu triglicerida koji se potom nakupljaju u krvi. Također je zabilježena smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze koja igra važnu ulogu u razgradnji lipida, a to dodatno pridonosi razvoju hipertrigliceridemije (5).

Uremični toksini blokiraju inzulinske receptore zbog čega može doći do hiperglikemije, ali rijetko dolazi do težih poremećaja poput ketoacidoze. Zbog toga se često govori o tzv. azotemičnom pseudodijabetesu. U fazi uremije, zabilježena je veća učestalost stomatitisa i ragada unutar usne šupljine što se objašnjava kserostomijom (suhoćom usne šupljine) koja nastaje akumulacijom amonijaka prilikom raspada ureje pod utjecajem bakterijske ureaze. Čest je i neugodan zadah. Povećana je i učestalost ulkusne bolesti te pankreatitisa koji nastaje zbog hiperkalcijemije uslijed hiperparatireoze (1,5).

Krajnje faze bolesti također su obilježene i poremećajima živčanog sustava, ponajprije zbog disbalansa osmotske i acidobazne ravnoteže. U oboljelih dolazi do razvoja ekscitacije, a često i depresije, a kako bolest napreduje pojavljuju se i različiti poremećaji svijesti koji mogu napredovati sve do kome. Može doći i do pojave parestezija kao posljedice periferne polineuropatije, a zabilježeni su i simptomi koji odgovaraju tzv. sindromu nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*). Često je prisutna slabost miškulature, a katkad i senzorni deficit (1,5,6).

1.4. Dijagnostika

Postoji nekolicina kliničkih znakova koje možemo zamijetiti već prilikom fizikalnog pregleda pacijenta i pri tome posumnjati na postojanje kronične bubrežne bolesti. To su primjerice: blijedost (uslijed anemije), ogrebotine na koži (nastale grebanjem uslijed svrbeža), kožne hiperpigmentacije (nastale akumulacijom kromogena koji se normalno izlučuju urinom) i diskoloracije noktiju, edematozne okrajine i srčani regurgitacijski šumovi (posljedice volumnog preopterećenja) i dr. Naravno, takve su promjene prvenstveno vidljive u pacijenata s razvijenom bolešću, a oni su kliničaru u pravilu poznati od prije. Cilj je dijagnostičkih pretraga otkriti bolest u latentnoj fazi, kada još nema nikakvih simptoma. Velika je većina pacijenata asimptomatska i težimo ka tome da ih otkrijemo i što prije krenemo s aktivnostima u cilju usporenja progresije KBB-a (1,5,6).

Kod sumnje na bubrežnu bolest, uobičajeno se započinje s osnovnim pretragama krvi i urina. Za početak se orijentiramo prema vrijednostima ureje i kreatinina u serumu. Povećane vrijednosti ukazuju na akumulaciju i potencijalno oštećenje bubrega, ali treba napomenuti kako njihove povećane vrijednosti nalazimo i u nizu drugih stanja. Primjerice, vrijednosti ureje rastu uslijed dehidracije, dok povećanu koncentraciju kreatinina nalazimo u pacijenata s rabdomiolizom, pri čemu je urea obično unutar referentnih vrijednosti uz povećane vrijednosti kreatin-kinaze (CK). Značajnije istovremeno povećanje koncentracije ureje i kreatinina uz odgovarajuću anamnezu i povijest dosadašnjih bolesti koje se mogu dovesti u vezu s kroničnim bubrežnim oštećenjem, opravdano pobuđuju sumnju na razvoj KBB-a (1,5,6).

Posljednjih desetak godina bubrežna funkcija procjenjuje se s obzirom na standardiziranu vrijednost serumskog kreatinina pomoću jednadžbe **MDRD** (prema engl. *Modification in Diet in Renal Disease*) te govorimo o procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (pGFR). Parametri koje koristimo za izračun jesu spol, dob, rasa i vrijednost serumskog kreatinina. Ako je dobivena vrijednost pGFR-a manja od 30 mL/min/1,73m² radi se o četvrtom stadiju KBB-a (teško smanjena glomerularna filtracija) te je pacijenta potrebno uputiti na specijalističku obradu. Ako je pGFR između 30 i 60 mL/min/1,73m² radi se o trećem stadiju KBB-a (ranije poznato kao umjereno oštećenje bubrežne funkcije) i preporuka je da pacijent kontrolira vrijednosti 2 puta godišnje uz upućivanje liječniku specijalistu. Za vrijednosti veće od 60 mL/min/1,73m² preporučuje se kontrola jednom godišnje kod izabranog obiteljskog liječnika (2). U tablici br. 3 prikazani su stadiji KBB-a.

TABLICA br. 3 - Stadiji kronične bubrežne bolesti (prema *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3;5-14.*) (10)

Stadij KBB-a		GFR (mL/min/1,73m ²)
G1	Oštećenje uz uredan GFR	90
G2	Oštećenje uz blago smanjen GFR	60 – 89
G3a	Oštećenje uz blago do umjereno smanjen GFR	45 – 59
G3b	Umjereno do teško smanjen GFR	30 – 44
G4	Teško smanjen GFR	15 – 29
G5	Bubrežno zatajenje	< 15

Pokrate: KBB – kronična bubrežna bolest, GFR – brzina glomerularne filtracije

Kod svih bolesnika s GFR-om ispod 60 mL/min/1,73m² potrebno je napraviti probir na anemiju. U hematološkoj obradi nužno je odrediti kompletnu krvnu sliku (Er, Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW), koncentraciju feritina, TIBC (ukupni kapacitet vezanja željeza), UIBC (nezasićeni kapacitet vezanja željeza) i apsolutni broj retikulocita. Također je potrebno odrediti i omjer Fe/TIBC (tzv. saturacija transferina ili TSAT) koji predstavlja zasićenje transferina željezom. Na temelju vrijednosti koncentracije hemoglobina razlikujemo tri entiteta: manjak željeza, anemiju zbog manjka željeza i anemiju koja zahtijeva daljnju obradu. U manjku željeza nalazimo normalnu vrijednost hemoglobina i smanjenu vrijednost koncentracije željeza, u anemiji zbog manjka željeza nalazimo smanjenu koncentraciju i hemoglobina i željeza, a u anemiji koja zahtijeva daljnju obradu normalnu vrijednost koncentracije željeza uz smanjenu koncentraciju hemoglobina. Potonja je najčešće uzrokovana relativnim manjkom eritropoetina (9).

Da bismo pacijenta svrstali u jedan od navedena tri entiteta, ključne su nam vrijednosti serumskog feritina (normalno > 100 µg/L) i TSAT-a (normalno > 20%). Ako su vrijednosti u očekivanim granicama, nalaze je potrebno ponoviti nakon tri mjeseca odnosno u slučaju progresije bolesti. O manjku željeza radi se ako je koncentracija hemoglobina u okviru očekivanih vrijednosti, koncentracija željeza smanjena (obično ispod 10 µmol/L), feritina ispod 100 µg/L, a TSAT je manji od 20%. Isti odnosi uz smanjenje koncentracije hemoglobina upućuju na to da se vjerojatno radi o anemiji zbog manjka željeza. Treći slučaj, kada je koncentracija željeza unutar referentnih vrijednosti, a hemoglobina smanjena, zahtijeva daljnju obradu kako bi se utvrdio uzrok anemije (9).

Imunološka obrada značajna je kod pacijenata s autoimunim bolestima poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE), sklerodermije i dr. Lupusni nefritis upalni je proces glomerula i intersticija koji kod otprilike 30% oboljelih od SLE-a dovodi do KBB-a, a posredovan je imunokompleksima. U dijagnostici se određuju vrijednosti komponenata komplementa koje su obično smanjene. Smanjene vrijednosti također se bilježe i u oboljelih od poststreptokoknog glomerulonefritisa i krioglobulinemije. Testiranje na autoantitijela ima važnu ulogu u postavljanju dijagnoze SLE-a, sklerodermije, Wegenerove granulomatoze i sličnih bolesti (1,11).

Potrebno je naglasiti važnost analize urina u dijagnostici bubrežne bolesti. U njemu se može odrediti prisutnost eritrocita, proteina, bilirubina, urobilinogena, ketona, glukoze, leukocitne esteraze i nitrita. Urin za analizu prikuplja se od srednjeg mlaza prve jutarnje mokraće nakon toaleta uretralnog ušća. Analizom sedimenta procjenjuje se prisutnost stanica, kristala te mikroorganizama poput bakterija i gljivica (1,6).

Proteinurija podrazumijeva ekscesivno izlučivanje proteina (ponajprije albumina) urinom što kod zdravih ljudi izostaje odnosno prisutno je u minimalnim količinama. Normalno, prosječna osoba izlučuje manje od 20 µg albumina u minuti što znači da dnevno izlučuje ukupno oko 30 mg albumina. Ako se prilikom rutinske analize urina dobije pozitivan nalaz proteina, potrebno je kvantificirati njihovu vrijednost, tj. procijeniti albuminuriju. Albuminurija se može odrediti u jednokratnom „spot“ uzorku ili na temelju 24-satnog urina. U 24-satnom urinu, mikroalbuminurijom smatramo nalaz u rasponu od 30 do 300 mg albumina po litri u najmanje dva uzastopna uzorka mokraće. Kod takvih pacijenata preporučuje se praćenje i ponavljanje pretrage jednom godišnje. Ukoliko je izlučivanje albumina veće od 300 mg dnevno, radi se o jasnom oštećenju bubrežne funkcije (nefropatiji) i pacijenta je potrebno uputiti na detaljnu obradu. Albuminurija se danas izražava kao omjer albumina i kreatinina (mg/mmol ili mg/g). Iz istog uzorka mokraće određuju se vrijednost albumina i kreatinina te se potom izračunava njihov omjer. Patološkim nalazom smatramo omjer jednak ili veći od 3 mg/mmol. Također se može odrediti i omjer ukupnih proteina i kreatinina u uzorku. Prekomjerno izlučivanje albumina može se naći u oboljelih od dijabetesa, hipertenzije te različitih glomerularnih i tubulointersticijskih bolesti (1,2,6).

Hematurija (prisutnost eritrocita u urinu) može biti makroskopska (vidljiva golim okom) i mikroskopska (vidljiva isključivo prilikom mikroskopske analize). U praksi je najčešće znak infektivnih upala ili urolitijaze, ali može se pojaviti i u težim oboljenjima poput glomerulonefritisa ili karcinoma mokraćnog sustava. Glukozurija podrazumijeva izlučivanje glukoze urinom i uvijek je patološka pojava osim u trudnoći kada ju smatramo fiziološkom. U pravilu se javlja kada koncentracija glukoze u krvi premaši vrijednost od 10 mmol/L.

Izražena glukozurija u praksi je najčešće povezana sa šećernom bolešću, pri čemu se u urinu također može dokazati pozamašna količina ketonskih tijela koja nastaju zbog pojačanog katabolizma masti uslijed manjka inzulina, odnosno rezistencije perifernih tkiva na inzulin. Leukociti, leukocitna esteraza i nitriti smatraju se „biljezima“ uroinfekcija. Premda količine mogu biti povećane i u drugim stanjima, u većini slučajeva precizno koreliraju s prisutnošću najčešćih uropatogena iz rodova *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus* i *Pseudomonas*. Povećanje koncentracije bilirubina i urobilinogena u urinu najčešće je povezano s opstrukcijom žučnih puteva te uzrokuje karakteristično smeđe obojenje mokraće (1,6).

Svakom pacijentu potrebno je napraviti ultrazvučni pregled radi verificiranja veličine bubrega i kako bi se isključila eventualna hidronefroza ili policistoza. Značajno smanjenje veličine bubrega uvijek upućuje na dugotrajnost tj. kronični tijek bolesti. Bubrezi su u većine pacijenata s KBB-om smanjeni, ali ponekad mogu biti i povećani kao što su primjerice u pacijenata sa šećernom bolešću, amiloidozom te policistozom. Kod sumnje na opstruktivni proces, potrebno je učiniti retrogradnu urografiju, a kod sumnje na vezikoureteralni refluks radi se mikcijska cistouretografija. Nefroureterolitijaza se dijagnosticira ultrazvukom i nativnom snimkom mokraćnog sustava i to ukoliko se radi o kamencima koji stvaraju sjene (anorganski i iznimno nekad organski). Za preciznu lokalizaciju kamenca potrebna je MSCT (višeslojna kompjutorizirana tomografija) urografija (ranije se koristila ekskrecijska urografija). MSCT ili bubrežna angiografija magnetskom rezonancijom (MR) indicirana je kod sumnje na renovaskularnu patologiju (1,6).

Biopsija bubrega kod KBB-a indicirana je kada bolest još nije značajno uznapredovala i kada su bubrezi normalne veličine ili neznatno smanjeni. Najčešće indikacije su nefrotski sindrom nejasne etiologije, sistavne autoimune bolesti poput SLE-a sa zahvaćanjem bubrega te brzoprogresivni glomerulonefritis (6).

1.5. Liječenje

Cilj je liječenja maksimalno usporiti napredovanje bolesti i spriječiti razvoj uremije i njezinih komplikacija. Naravno, da bi liječenje uopće imalo smisla, potrebno je liječiti osnovnu bolest koja je na prvome mjestu i dovela do razvoja KBB-a.

1.5.1. Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje podrazumijeva savjetovanje i edukaciju pacijenata u svrhu unaprjeđenja kvalitete životnog stila i svakodnevnih navika koje su u izravnoj korelaciji s razvojem bolesti. Uvijek se preporučuje kontrola tjelesne mase. Pravilna ishrana osobito je važna u oboljelih od KBB-a jer u slučaju da je nepravilna i nezdrava, može značajno pogoršati bubrežnu bolest i ubrzati razvoj komplikacija.

Naročito je važno paziti na unos tekućine i pojedinih elektrolita (natrija, kalija i fosfata) te proteina. Primjerice, oboljeli, a poglavito oni s razvijenom bolešću, trebali bi smanjiti unos tekućine zbog volumnog preopterećenja. Također je važna restrikcija unosa soli na način da se izbjegava prekomjerno soljenje hrane i da se izbjegava kupovina industrijski prerađenih namirnica koje su redovito bogatije natrijem u odnosu na domaće proizvode. Budući da veliki broj oboljelih razvije i hiperkalijemiju, potrebno je obratiti pozornost na unos namirnica bogatih kalijem kao što su mlijeko, suho voće, banane, rajčica, sojino brašno, pšenične žitarice, grah, orašasti plodovi i dr. Također je potrebno reducirati unos fosfata, što znači da treba obratiti pozornost na unos mliječnih proizvoda, jaja, mesa i sl. Preporučuje se ograničenje dnevnog unosa proteina na 0,8 grama po kilogramu tjelesne mase. S druge strane, pacijente je potrebno educirati o važnosti tjelesne aktivnosti i njezinim blagodatima u sprječavanju različitih poremećaja koji su povezani s bubrežnim oštećenjem, ali i ostalim bolestima, te ih treba poticati na prestanak pušenja ukoliko su pušači (8,12).

1.5.2. Farmakološko liječenje

Farmakološka terapija podrazumijeva konzervativno liječenje različitih sustavnih poremećaja i komplikacija koje su se razvile u sklopu bolesti.

Liječenje hipertenzije od iznimne je važnosti u oboljelih. Studije su pokazale da smanjenje vrijednosti krvnoga tlaka (KT) ima povoljan i protektivan učinak na bubrege. Ciljna je vrijednost KT-a u oboljelih od KBB-a ispod 140/90 mmHg, ali ako je odnos albumin/kreatinin 70 mg/mmol ili više, ciljna vrijednost spušta se na manje od 130/80 mmHg. Različiti lijekovi (ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici, blokatori receptora za angiotenzin II itd.) koriste se u liječenju hipertenzije. Danas su najzastupljenije fiksne dvojne ili trojne kombinacije lijekova. ACE inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin II (ARB) dokazano imaju renoprotektivan učinak i smanjuju proteinuriju te su obavezan dio terapije u oboljelih, osim u trudnica i osoba sklonih angioedemu, kod kojih su kontraindicirani. U pacijenata s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) potrebno je ordinirati fiksnu trojnu kombinaciju koja uključuje ACEi/ARB, blokator kalcijevih kanala i tiazidski diuretik. Kod oboljelih u 4. stadiju bolesti preporučuje se zamijeniti tiazidski diuretik diuretikom Henleove petlje. Ukoliko nije moguće postići zadovoljavajuće vrijednosti KT-a fiksnom trojnom kombinacijom lijekova od kojih je jedan diuretik, govorimo o rezistentnoj hipertenziji. Naravno, pri tome moraju biti isključeni potencijalni sekundarni uzroci hipertenzije. U svakom slučaju, kod takvih je pacijenta nužno ordinirati četvrti lijek, a to je antagonist mineralokortikoidnih receptora poput spironolaktona ili eplerenona koji se trebaju primijeniti s oprezom u slučaju da je GFR manji od $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (2).

Potrebno je adekvatno kontrolirati vrijednost glikemije, osobito u dijabetičara. Kao što je već spomenuto, čak i oboljeli koji nisu dijabetičari mogu razviti hiperglikemiju zbog blokirajućeg učinka uremičnih toksina na inzulinske receptore. Važno je napomenuti da je metformin kontraindiciran u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću tj. ukoliko je $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. U pacijenata neovisnih o inzulinu, drugi lijek uz metformin (pod pretpostavkom da metformin nije kontraindiciran) trebao bi biti iz skupine SGLT-2 inhibitora (inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2) poput primjerice emaglifozina. Oni su kontraindicirani u slučaju da je $GFR < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ pa se u tome slučaju daju agonisti GLP-1 (agonisti glukagonu sličnog peptida 1) poput liraglutida. Ciljna vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA_{1c}) je $< 6,5\%$ (2,6).

U liječenju anemija u KBB-u treba razlikovati liječenje anemije bolesnika neovisnih od dijalizi i liječenje anemije bolesnika na dijalizi. Pacijenti neovisni o dijalizi većinom su u domeni liječnika obiteljske medicine, dok su ovisni o dijalizi u domeni specijalista nefrologa. Optimalne vrijednosti hemoglobina kod oboljelih od KBB-a kreću se u rasponu od 100 do 120 g/L. Pacijente s manjkom željeza neovisne o dijalizi (hemoglobin uredan, koncentracija željeza smanjena) liječimo preparatima željeza *per os* ili intravenski. U slučaju anemije zbog nedostatka željeza (koncentracije hemoglobina i željeza smanjene) princip liječenja je isti. Kada je u pitanju anemija koja zahtijeva daljnju obradu, moramo pronaći njezin uzrok i sukladno tomu je liječiti. Budući da je najčešće uzrokovana manjkom eritropoetina, liječenje se bazira na njegovom nadomještanju. Primjena eritropoetina u postupku predijalize, indicirana je pri vrijednostima hemoglobina manjim od 100 g/L bez znakova sideropenije, a u pravilu se provodi u dnevnim bolnicama zavoda za nefrologiju (2,9).

Korekcija elektrolitnog statusa važan je dio liječenja oboljelih. Za korekciju blagih hiperkalijemija ponekad je dovoljna restrikcija unosa kalija i prestanak korištenja diuretika koji štede kalij te drugih lijekova koji mogu povisiti koncentraciju kalija (beta blokatori, digitalis, ACE inhibitori, ARB, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), heparin, takrolimus, neki antibiotici i dr.). Ako je koncentracija kalija u serumu veća od 7 mmol/L, radi se o životno ugrožavajućem stanju i pacijenta je potrebno hitno liječiti kako bi se spriječio efekt kardiotoksičnosti koji može dovesti i do smrtnog ishoda. Potrebno je obustaviti primjenu lijekova koji povećavaju koncentraciju kalija. Liječenje se sastoji od primjene kalcijeva glukonata, glukoze s inzulinom, beta-agonista (npr. salbutamola), natrijevog hidrogenkarbonata, kationskih ionskih izmjenjivača i po potrebi dijalize. Kalcijev glukonat stabilizira stanične membrane i na taj način smanjuje učinak hiperkalijemije na ekscitabilnost miokarda. Inzulin, beta-agonisti i natrijev hidrogenkarbonat pospješuju pomak kalija u stanice. Polistiren sulfonati pospješuju izlučivanje kalija putem probavnog sustava. Krajnja opcija je hemodijaliza.

Zbog poticanja kalcifikacije krvnih žila, hiperfosfatemija se povezuje s povećanom učestalošću kardiovaskularnih incidenata. U liječenju hiperfosfatemije koriste se tvari koje vežu fosfor poput kalcijevog karbonata ili kalcijevog acetata. Prilikom njihova korištenja potrebno je paziti na maksimalnu dnevnu dozu kako bi se izbjeglo odlaganje kalcija u stijenku krvnih žila. Aluminijski se vezači izbjegavaju zbog toksičnosti. Često se koristi i sevelamer. Uzima se *per os* i funkcionira po principu vezanja fosfata u probavnom sustavu i sprječavanja njegove apsorpcije u krv (1,5,6).

Zbog značajno povećanog rizika za razvoj KV bolesti i incidenata u oboljelih od KBB-a, važno je prepoznati dislipidemiju i adekvatno ju liječiti ako za to postoji indikacija. Zapravo, KBB predstavlja gotovo jednaki KV rizik kao i dokazana koronarna bolest. Ciljna vrijednost LDL kolesterola iznosi manje od 1,8 mmol/L. Kod odabira statina, vodimo se činjenicom da se neki od njih metaboliziraju putem bubrega, pa ih nastojimo izbjeći. Potrebno je izabrati neki od lijekova koji se većinski metaboliziraju putem žuči kao što su primjerice atorvastatin i fluvastatin (2,6).

Znatan broj oboljelih razvije kronično srčano zatajenje. U liječenju se primjenjuju lijekovi za olakšavanje simptoma i lijekovi za dugotrajno liječenje koji dokazano poboljšavaju preživljenje. U prvu skupinu lijekova spadaju diuretici, nitrati i digoksin. U drugu skupinu lijekova ubrajamo ACE inhibitore, β -blokatore, blokatore receptora angiotenzina II te blokatore aldosteronskih receptora (1).

1.5.3. Dijaliza i transplantacija

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza dva su najčešća oblika dijalize koji se primjenjuju u bolesnika u završnim fazama KBB-a. Dijaliza je indicirana ukoliko je GFR manji od 10 mL/min/1,73m² kod nedijabetičara i 15 mL/min/1,73m² kod dijabetičara, odnosno u slučaju razvoja teških komplikacija uremijskog sindroma. Princip liječenja dijalizom temelji se na razdvajanju dviju otopina različitih koncentracija polupropusnom membranom. Uz uvjet da molekule tvari mogu proći kroz pore na membrani, na temelju koncentracijskog gradijenta dolazi do prijelaza otopljene tvari iz otopine veće koncentracije u otopinu gdje je koncentracija manja, što nazivamo procesom osmoze. Osnovna je zadaća dijalize normalizirati sastav tjelesnih tekućina i elektrolita i eliminirati toksične produkte metabolizma, što dugoročno ima pozitivan učinak na arterijski tlak i komplikacije koje bi se mogle razviti u slučaju uremije (6,13).

Transplantacija bubrega namijenjena je bolesnicima u krajnjim stadijima KBB-a koji su prethodno adekvatno liječeni hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, a postoji i mogućnost preemtivne transplantacije u manjeg dijela bolesnika. Od svih dijaliziranih pacijenata, otprilike je četvrtina njih podobna za transplantacijski zahvat.

Razlikujemo dvije osnovne vrste transplantacije – sa živog donora (srodnog ili nesrodnog), odnosno s kadavera (preminule osobe). Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju su sljedeće: metastatska maligna bolest, refraktorna dekompenzacija srca, kronična insuficijencija disanja, odbijanje samog zahvata od strane pacijenta te bilo koja od kontraindikacija za opću anesteziju ili kirurški zahvat. Brojne su relativne kontraindikacije poput kroničnih infekcija, virusnog hepatitisa, nereguliranog krvnog tlaka, psihoze itd. Prije samog zahvata, potrebno je provjeriti histokompatibilnost između davatelja i primatelja organa kako bi se spriječila imunološka reakcija odbacivanja transplantata, a upravo iz istog razloga primatelj mora trajno primati imunosupresivnu terapiju nakon što se učini zahvat (6).

2. Srčani biomarkeri i akutni koronarni sindrom

2.1. Osnovne značajke akutnog koronarnog sindroma

Akutni koronarni sindrom (AKS) klinički je termin koji podrazumijeva patološke entitete izravno povezane s ishemijom miokarda, uključujući nestabilnu anginu pektoris (UAP, prema engl. *unstable angina pectoris*) i akutni infarkt miokarda (AMI, prema engl. *acute myocardial infarction*). Podloga ishemijskoj nekrozi najčešće su aterosklerotski promijenjene koronarne arterije u kojima su tijekom duljeg perioda progresivno formirani aterosklerotski plakovi. Brojni su plakovi nestabilni i skloni rupturiranju. Ruptura jednog aterosklerotskog plaka dovodi do izlaganja izrazito trombogenog subendotela krvnoj struji, što uzrokuje brzi razvoj tromboze i posljedične okluzije. Ishemija miokarda također može biti posljedica spazma koronarnih arterija, embolije, stenoze koronarnih ušća, koronarnog arteritisa i dr. Bitno je napomenuti da i brojna sustavna patološka stanja (poput anemije, karboksihemoglobinemije, tireotoksikoze, hipotenzije i sl.) mogu prouzročiti relativnu ishemiju miokarda zbog značajno povećane potrebe za kisikom. Oboljeli od AKS-a klinički se najčešće prezentiraju s iznenadno novonastalom stenokardijom (u vidu pritiska, stezanja ili nelagode) koju najčešće lociraju retrosternalno, ponekad sa širenjem u ruke, vrat i donju čeljust. Dio pacijenata koji su prethodno bolovali od stabilne angine pektoris, mogu zamijetiti deterioraciju kliničke slike i pojavu tegoba u mirovanju. Tegobe poput zaduhe, mučnine ili slabosti su manje tipične. Sumnja na AKS u praksi se postavlja na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike, a potvrđuje se promjenama na elektrokardiogramu te laboratorijskim nalazima srčanih biomarkera. Razlikovanje AMI-a u odnosu na UAP bazira se na laboratorijskom nalazu biomarkera (visokoosjetljivih troponina) pri čemu povećane vrijednosti u serumu ukazuju na AMI, a normalne vrijednosti na UAP. 2000. godine Europsko kardiološko društvo i Američki kardiološki koledž (ACC) predložili su revidiranu definiciju za AMI (akutni, recentni ili u razvoju) koja je uključivala sljedeće kriterije: tipičan rast i postepeni pad vrijednosti visokoosjetljivih troponina u kombinaciji s barem jednom od sljedećih stavki: kliničkim znakovima ishemije, razvojem patoloških Q valova na EKG-u, ishemijskim promjenama na EKG-u (elevacija/depresija ST segmenta) ili podvrgavanjem koronarnoj arterijskoj intervenciji. Kriteriji za već formirani AMI uključuju razvoj patoloških Q valova pri čemu se pacijent može, ali i ne mora, sjećati ikakvih simptoma. U tom slučaju, srčani biomarkeri u pravilu su u granicama normale, ovisno o tome koliko je vremena prošlo od razvoja infarkta miokarda. Na temelju nalaza elektrokardiograma, akutni infarkt miokarda možemo podijeliti na STEMI (prema engl. *ST-elevation myocardial infarction*) i NSTEMI (prema engl. *non ST-elevation myocardial infarction*) (14,15). U tablici br. 4 pobliže su opisane najvažnije značajke AKS-a.

TABLICA br. 4 – Osnovne značajke akutnog koronarnog sindroma (prema *Miličić D. Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. Medicus [Internet]. 2003 [pristupljeno 08.05.2021.];12(1_ Kardiologija):51-63.Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/20513*) (14)

	UAP	NSTEMI	STEMI
Klinička slika	Stenokardija (u vidu pritiska, stezanja, žarenja ili nelagode) s potencijalnim širenjem u ruke, vrat i donju čeljust, epigastrična bol, dispneja, mučnina, povraćanje, slabost i dr.		
EKG nalaz	Uredan EKG nalaz/depresija ST-spojnice/inverzija T vala	Uredan EKG nalaz/depresija ST-spojnice/inverzija T vala	Perzistentna elevacija ST-spojnice
cTnT/cTnI	U granicama normale	Povećane vrijednosti	Povećane vrijednosti

Pokrate: UAP – nestabilna angina pektoris, NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije, STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom, cTnT – kardijalni troponin T, cTnI – kardijalni troponin I

2.2. Srčani biomarkeri

Biomarker je biološki spoj koji se može objektivno dokazati i kvantificirati u uzorku kao indikator fizioloških ili patoloških bioloških procesa te kao odgovor na terapijsku intervenciju. Od sredine dvadesetog stoljeća pokušavalo se pronaći idealan srčani biomarker za dijagnostiku AKS-a pa su se tako koristili brojni poput enzima aspartat-aminotransferaze (AST), laktat-dehidrogenaze (LDH) i kreatin-kinaze (CK) koja se prva pokazala relativno pouzdanim parametrom. Sedamdesetih godina procesom elektroforeze identificirani su izoenzimi kreatin-kinaze, CK-BB, CK-MM i CK-MB, pri čemu se izoenzim CK-MB pokazao specifičnim za srčani mišić te je preuzeo primat u dijagnostici. Danas su svi ovi markeri u dijagnostici AKS-a gotovo opsolentni i prepustili su mjesto puno pouzdanijim i osjetljivijim troponinima I i T (16).

Srčane biomarkere možemo klasificirati u 3 skupine:

1. Biomarkeri oštećenja miokarda:

- Biomarkeri nekroze miokarda: CK-MB, mioglobin, visokoosjetljivi troponini
- Biomarkeri ishemije miokarda: IMA (prema engl. *ischemia-modified albumin*), H-FABP (prema engl. *heart-type fatty acid-binding protein*)

2. Biomarkeri hemodinamskog stresa: natriuretski peptidi ANP (prema engl. *atrial natriuretic peptide*), BNP (prema engl. *B-type natriuretic peptide*), NT-proBNP (prema engl. *N-terminal proBNP*)

3. Upalni i prognostički biomarkeri: hs-CRP (visokoosjetljivi CRP), sCD40L (topivi CD40 ligand), homocistein

2.2.1. Biomarkeri nekroze miokarda

Kreatin-kinaza

Kreatin-kinaza je unutarstanični enzim eksprimiran u različitim vrstama tkiva. Glavna mu je uloga kataliziranje reverzibilne konverzije kreatina u kreatin-fosfat i ADP utroškom jedne molekule ATP-a. Kreatin-fosfat potom služi kao izvor energije u biokemijskim procesima. Kreatin-kinaza građena je od dviju podjedinica od kojih razlikujemo B tip (prema engl. *brain*) i M tip (prema engl. *muscle*). Kombinirajući podjedinice, dobiju se tri izoenzima (CK-MM, CK-BB i CK-MB) koji su svi prisutni u tkivima, ali su različito eksprimirani. Primjerice, u skeletnim je mišićima udio CK-MM 99%, a CK-MB 1,1%. S druge strane, u srčanom mišićju nalazimo 79% CK-MM i oko 20% CK-MB. CK-MB bio je prvi srčani biomarker relativno specifičan za nekrotični miokard. Izražava se katalitičkom koncentracijom u U/L (CK-MB_{act}) ili masenom koncentracijom u µg/L (CK-MB_{mass}). (2) CK-MB otpušta se u krvotok 4 do 9 sati nakon pojave boli u prsima, a vršnu vrijednost dostiže nakon 12 do 24 sata od nastupa AMI-a. Marker bi trebalo određivati u rasponu od 6 do 48 sati od pojave tegoba jer se vrijednosti vraćaju na bazalnu razinu najkasnije do 3 dana poslije nastupa bolesti, zbog čega postoji mogućnost negativnog rezultata. Kako bismo diferencirali oštećenje miokarda u odnosu na oštećenje drugih tkiva poput živčanog tkiva ili skeletnog mišićja, možemo se poslužiti tzv. relativnim indeksom koji se računa prema formuli:

$$RI \text{ (Relativni indeks)} = \text{CK-MB} / \text{ukupna CK} \times 100$$

RI između 2,5 i 3 s velikom vjerojatnošću potvrđuje oštećenje miokarda, a vrijednosti manje od 2,5 ukazuju najčešće na oštećenje skeletnog mišićja (16,17).

Mioglobin

Mioglobin je citoplazmatski globularni hemoprotein koji se nalazi u mišićnom tkivu i služi za pohranu i opskrbu kisikom. Otpušta se u krvotok najranije od svih biomarkera, već sat vremena nakon oštećenja miokarda, doseže vršnu vrijednost nakon 4 do 12 sati te se u periodu od 36 sati vraća na bazalnu razinu. Potpuno je nespecifičan za miokard te interferira s nizom drugih kliničkih stanja. Negativan nalaz može isključiti AMI (16).

Troponini

Kontraktilni aparat skeletnog i srčanog mišićja građen je od tankih aktinskih i debljih miozinskih filamenata, tropomiozina i troponinskog kompleksa. Za vrijeme mišićne kontrakcije, vlakna aktina i miozina klize jedna preko drugih za što je nužna energija hidrolize ATP-a i oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma što je posljedica prijenosa živčanog impulsa na mišićna vlakna putem tzv. neuromuskularne spojnice. Troponinski kompleks sačinjen je od triju proteina (troponina T, troponina I i troponina C), od kojih svaki ima različitu funkciju te je kodiran različitim genom. Troponin C identičan je u skeletnom i srčanom mišićju, dok troponin I i troponin T imaju specifične izoforme u skeletnom (sTnI, sTnT) odnosno srčanom mišićju (cTnI, cTnT). Tkivna specifičnost aminokiselinskih sekvencija čini ih idealnim biološkim markerima za patološka zbivanja u srcu. Troponini u prosjeku rastu 4 do 9 sati nakon infarkta miokarda pri čemu cTnI dostiže vršnu vrijednost nakon 12 sati i potom pada na bazalne vrijednosti nakon 3 do 10 dana. Koncentracija cTnT-a ostaje povećana 12 do 48 sati i vraća se na normalu u roku od 10 dana. Vrijednosti troponina mogu ostati povećane i do 14 dana od početka bolesti (15,16). U tablici br. 5 prikazane su glavne značajke biomarkera nekroze miokarda.

Troponinski dijagnostički testovi

Testovi za dijagnostiku troponina I i T uvedeni su još kasnih osamdesetih godina 20. stoljeća. Daljnja usavršavanja aparature i reagensa dovela su do toga da su današnji testovi iznimno precizni i karakterizirani visokom osjetljivošću i specifičnošću. Testiranje se zasniva na imunokemijskim metodama vezanja monoklonskih protutijela za specifične determinante u podjedinicama troponina. Osim slobodnih intaktnih oblika cTnI-a i cTnT-a, metode bi trebale odrediti i podjedinice unutar dimernih i trimernih kompleksa, kao i unutar fragmenata koji nastaju njihovim raspadom. Na tržištu je trenutno komercijalno dostupan samo jedan test za cTnT zbog patenta od strane proizvođača. S druge strane, dostupni su brojni testovi za cTnI od kojih svaki prepoznaje specifičnu aminokiselinsku sekvenciju molekule troponina zbog čega svaki test ima drugačije analitičke značajke.

Upravo je to otežavajuća okolnost, kako za znanstvenike tako i za kliničare, pa se nastoji pronaći način da se testovi standardiziraju i ujednače. Najnoviji testovi također detektiraju troponin u cirkulaciji pacijenata bez oštećenja miokarda, što se jednim dijelom objašnjava normalnim „obrtajem“ stanica miokarda i formiranjem egzosoma koji otpuštaju male količine slobodnih troponina u krv (18,19).

Analitička osjetljivost troponinskog testa definirana je LOD-om (prema engl. *limit of detection*) što predstavlja najmanju koncentraciju tvari koja je detektibilna u uzorku. Preciznost testa određena je koeficijentom varijacije, CV (prema engl. *coefficient of variation*) koji predstavlja standardnu mjeru odstupanja od aritmetičke sredine. Budući da vrijednost CV-a direktno ovisi o koncentraciji tvari, njezina vrijednosti raste što je koncentracija mjerene tvari manja. Za dijagnozu oštećenja miokarda, preporučeno je koristiti graničnu vrijednost pri kojoj je vrijednost CV-a manja ili jednaka 10%. U početku je granična vrijednost za razlikovanje pacijenata oboljelih od AMI-a u odnosu na one bez AMI-a bila determinirana temeljem vrijednosti CK-MB-a i drugih statistički obrađenih kliničkih značajki (0,20 µg/L). Kliničke su studije s vremenom pokazale da detektibilne vrijednosti troponina manje od te granične vrijednosti također imaju prognostički značaj, a uz to su pacijenti oboljeli od UAP-a s vrijednostima manjim od te granice imali bolje ishode nakon liječenja antiagregatnim lijekovima i intervencijskim postupcima. Stoga je 1999. odlučeno promijeniti graničnu vrijednost i postaviti ju na 99. percentilu koncentracije troponina referentne zdrave populacije. Sa svakom novom generacijom troponinskih testova dolazila su unaprjeđenja u osjetljivosti i preciznosti. S vremenom se oblik distribucijske krivulje koji predstavlja 99. percentilu značajno suzio što je pomaklo vrijednost percentile ulijevo. Danas, da bi se postavila dijagnoza AMI-ja (uz kliničku sliku i nalaz EKG-a) potrebno je utvrditi najmanje jednu vrijednost troponina iznad 99. percentile gornje referentne vrijednosti, tzv. URL-a (prema engl. *upper reference limit*) (18).

Suvremeni dijagnostički standard predstavljaju visokoosjetljivi troponinski testovi (određuju hs-cTnT i hs-cTnI) koji mogu detektirati Tn (troponine) u više od 50% naizgled zdravih ispitanika zadržavajući koeficijent varijacije manjim od 10% pri određivanju 99. percentile URL-a. Za primjer, u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu prilikom dijagnosticiranja AKS-a određuje se hs-cTnI u ng/L. Referentna vrijednost URL-a za žene starije od 20 godina iznosi < 15,6 ng/L, a za muškarce < 34,2 ng/L. (18,20)

TABLICA br. 5 - Biomarkeri nekroze miokarda (prema Dasgupta A, Wahed A. *Clinical chemistry, immunology, and laboratory quality control: a comprehensive review for board preparation, certification, and clinical practice* [Internet]. 2014 [citirano 12. svibanj 2021.]. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1575562>) (21)

Srčani biomarker	Porast	Vršna vrijednost	Povratak na bazalne vrijednosti	Karakteristike
Mioglobin	1 - 4h	4 - 12h	24 - 36h	Otpušta se najranije, ali je nedovoljno specifičan
CK-MB	4 - 9h	24h	48 - 72h	Nekadašnji zlatni standard
Troponin I/T	4 - 9h	12 - 24h	7 - 14 dana	Najspecifičniji i najosjetljiviji markeri

Pokrate: CK-MB – kreatin-kinaza, izoenzim MB

Biomarkeri ishemijske miokardne nekroze (IMA, prema engl. *ischemia-modified albumin* i H-FABP, prema engl. *heart-type fatty acid-binding protein*) skupina su makromolekula koje nisu u rutinskoj praksi u dijagnostici AKS-a, ali smatra se da bi mogle imati veliki potencijal te su predmet istraživanja u znanosti (16).

2.2.2. Biomarkeri hemodinamskog stresa – natriuretski peptidi

Natriuretski peptidi skupina su molekula uključenih u regulaciju krvnog tlaka putem modulacije natriureze i diureze te putem regulacije tonusa perifernih i koronarnih krvnih žila. Snižavaju krvni tlak dilatirajući krvne žile, stimulirajući diurezu i natriurezu te reducirajući aktivnost RAAS-a i simpatičkog živčanog sustava. Skupinu čine tri strukturno slična peptida: ANP, BNP i CNP. ANP (prema engl. *atrial natriuretic peptide*) se luči pri pojačanom rastezanju stijenki atrijske šupljine, ali se zbog kratkog poluživota ne koristi u dijagnostičke svrhe. CNP (prema engl. *C-type natriuretic peptide*) također spada u ovu skupinu iako nema natriuretsku aktivnost zbog djelovanja na druge receptore.

Klinički najvažniji peptid svakako je BNP (prema engl. *brain natriuretic peptide* ili *B-type natriuretic peptide*). Povećan protok krvi u ventrikulima uzrokuje rastezanje ventrikularnih stijenki što inducira pojačanu transkripciju natriuretskog peptida BNP-a. Najprije se sintetizira prohormon (proBNP) koji se potom hidrolizira na BNP i NT-proBNP (inertni inaktivni oblik) koji se oslobađaju u ekvimolarnoj količini u cirkulaciju. Poluživot BNP-a manji je od 20 minuta, što je značajno kraće u odnosu na poluživot NT-proBNP-a koji se kreće u rasponu od 60 do 120 minuta te je stoga pogodniji za dijagnostičke testove. Normalno su vrijednosti cirkulirajućeg BNP-a i NT-proBNP-a vrlo male, ali je zapaženo značajno povećanje u pacijenata sa srčanim zatajenjem. Danas je određivanje NT-proBNP-a najvažnija biokemijska pretraga u dijagnostici srčanog popuštanja (16).

2.2.3. Upalni i prognostički biomarkeri

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze koji se sintetizira u jetri. U praksi se najčešće koristi u dijagnostici upalnih bolesti, ali se pokazalo da vrijednosti visokoosjetljivog hs-CRP-a dobro koreliraju s rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Poznato je da u etiopatogenezi AKS-a vrlo važnu ulogu igraju aterosklerotski plakovi koji su na svojim rubovima bogati makrofagima ispunjenima kolesterolom (tzv. pjenaste stanice) što upućuje na to da upalni faktori utječu na razvoj žilne tromboze. Tome u prilog ide činjenica da je incidencija AMI-a najveća u vrijeme akutnih infekcija. Vrijednosti hs-CRP-a manje od 1 mg/L upućuju na mali rizik od razvoja infarkta miokarda, 1 - 3 mg/L na umjeren rizik i vrijednosti veće od 3 mg/L na povećani rizik. CRP se pokazao kao dobar prognostički faktor za potencijalni razvoj infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i periferne arterijske bolesti (16).

Homocistein je intermedijarna aminokiselina koja ima prognostičku važnost pri procjeni rizika razvoja ateroskleroze. Otprilike 5 - 7 % populacije ima povećane vrijednosti koncentracije homocisteina. Hiperhomocisteinemija potiče zadebljanje elastične stijenke krvnih žila, hipertrofiju glatkog mišićja i agregaciju trombocita (16,21).

Topljivi CD40 ligand signalni je protein čije vrijednosti rastu u AKS-u. Ipak, koristi se isključivo u prognostičke, a ne dijagnostičke svrhe (16,21).

3. Značaj i prognostički potencijal određivanja troponina u bolesnika s KBB-om

Kao što je već prethodno spomenuto (vidjeti odlomak 2.2.1.), srčane izoforme troponina T i I (cTnT, cTnI) su zbog svoje kardioselektivnosti najpouzdaniji biomarkeri za patološka zbivanja kardijalnog podrijetla. Povećanje njihove koncentracije bilježi se u različitim patološkim stanjima poput ishemijske bolesti srca, plućne embolije, miokarditisa i niza drugih stanja što potvrđuje da su specifično povezani s oštećenjem kardiomiocita različite etiologije. U praksi se najčešće određuju u svrhu dijagnostike akutnog koronarnog sindroma. Također, zbog dnevnog „obrtaja“ staničnih proteina kojim se stari proteini zamjenjuju novosintetiziranima, i u krvi zdravih pojedinaca može se odrediti određena koncentracija troponina koja je vrlo mala i kreće se u rasponu od 0,1 do 0,2 ng/L (22).

Poznato je da su serumske vrijednosti troponina povećane u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, čak i u onih bez klinički suspektne ishemijske bolesti srca. Navedeno je posebice izraženo u terminalnih bubrežnih bolesnika na dijalizi (23). Prema studijama koje su koristile prvu generaciju troponinskih testova, utvrđeno je da su vrijednosti cTnT-a bile povećane u do 71% pacijenata s ESRD-om (prema engl. *end-stage renal disease*) bez kliničkih znakova akutne ishemijske bolesti srca, dok su vrijednosti cTnI-a bile povećane u 7% oboljelih. Prvotno je velika koncentracija troponina opravdana snažnom križnom reaktivnošću testova prve generacije sa skeletnim izoformama troponina T i I. Razvojem troponinskih testova druge generacije u kojima je križna reaktivnost sa skeletnim izoformama smanjena na manje od 0,01%, opovrgnute su izrazito velike vrijednosti dobivene u prvotnim istraživanjima. Bez obzira na navedeno, u daljnjim studijama u kojima su korišteni testovi druge generacije, ponovno su zabilježene povećane vrijednosti troponina u bubrežnih bolesnika (24). Vremenom su testovi postali znatno osjetljiviji pa se danas, ovisno o njihovoj osjetljivosti, govori o pet generacija troponinskih testova koji se mogu okvirno grupirati u 3 kategorije: konvencionalne, osjetljive i visookosjetljive. Osjetljivi troponinski testovi prema definiciji mogu detektirati i kvantificirati Tn u 20 do 50% zdravih pojedinaca. Visookosjetljivi troponinski testovi (određuju hs-cTnT i hs-cTnI) mogu detektirati Tn u više od 50% naizgled zdravih ispitanika, zadržavajući CV manjim od 10% pri određivanju 99. percentile URL-a (20). Upravo je određivanje visookosjetljivih troponina današnji dijagnostički standard. Koristeći spomenute testove, studije su zabilježile povećane vrijednosti hs-cTnT-a u 50 do 90% pacijenata s ESRD-om u odnosu na hs-cTnI koji je bio povećan u manje od 25% njih (25).

Smatra se da bi koncentracija troponina u krvi mogla imati veliku prognostičku vrijednost u predikciji razvoja kardiovaskularnih incidenata i smrti u oboljelih od KBB-a.

Poznato je da KBB značajno povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti te se prema preporukama Nacionalne zaklade za bubrežne bolesti i Američkog udruženja za srce, svi bolesnici s KBB-om smatraju visokorizičnima za razvoj KV bolesti. Navedena društva stoga preporučuju mjere rane prevencije i liječenja KV bolesti u bubrežnih bolesnika. Može se reći da dvadesetogodišnja osoba na dijalizi ima jednak KV rizik kao i osamdesetogodišnja osoba iz opće populacije (26). Izvori navode kako se godišnja učestalost srčanog zatajenja u bolesnika s ESRD-om procjenjuje na između 25 i 75% (27). Navedenom riziku pridonosi niz čimbenika koje možemo podijeliti na tradicionalne i one karakteristične za oboljele od KBB-a. Tradicionalni čimbenici podrazumijevaju čimbenike koji su prisutni u općoj populaciji. To su primjerice starija dob, muški spol, dislipidemija, debljina, tjelesna neaktivnost, hipertenzija s posljedičnom hipertrofijom lijevog ventrikula, pušenje, dijabetes i niz drugih. Međutim, većina oboljelih od KBB-a razvije specifične sustavne poremećaje koji se ne viđaju u općoj populaciji i koji dodatno pridonose razvoju KV bolesti. U tu skupinu spadaju poremećaji metabolizma lipida, ugljikohidrata i bjelančevina, albuminurija, poremećaji metabolizma mineralnih tvari i elektrolita, hiperhidracija, oksidativni stres i upala, anemija, hiperhomocistinemija i dr. Također je poznato da se za vrijeme hemodijalize perfuzija miokarda smanjuje za preko 40% što uzrokuje poremećaj kontraktiliteta te su iz toga razloga pacijenti na dijalizi pod povećanim rizikom za razvoj sistoličkog i dijastoličkog srčanog zatajenja. Tome pridonosi i ubrzani razvoj ateroskleroze koji je potaknut općim upalnim odgovorom organizma koji se javlja za vrijeme dijalize te volumno i tlačno preopterećenje koje je tipično za KBB. Procjenjuje se da ESRD tj. 5. stadij KBB-a s GFR-om $<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, skraćuje očekivani životni vijek za 50% u odnosu na očekivani životni vijek osobe iste dobi s urednom bubrežnom funkcijom (23,26).

3.1. Istraživanja o povezanosti biomarkera s ukupnim i KV rizikom

Provedena su brojna istraživanja o povezanosti različitih srčanih biomarkera s KV rizikom i proporcionalnim odnosno ukupnim mortalitetom u bolesnika s KBB-om. U ovome radu naglasak je stavljen prvenstveno na troponine, ali su također okvirno opisane i studije u kojima su određivani drugi biomarkeri poput NT-proBNP-a i homocisteina.

3.1.1. Troponin T

Mnoge su studije istraživale povezanost između serumske koncentracije cTnT-a i KV morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od KBB-a. Jedna od njih je studija Dierkes i suradnika (28), prema kojoj povećane vrijednosti cTnT-a i homocisteina u krvi velikog broja bolesnika ukazuju na to kako bi se navedene molekule mogle koristiti kao markeri u prognozi ishoda oboljelih od KBB-a, a posebice u oboljelih od ESRD-a. Istraživanje je provedeno na uzorku od 102 pacijenta koji su praćeni tijekom dvije godine.

Uzorak su činili pacijenti s ESRD-om podvrgavani postupku hemodijalize u ukupnom trajanju od najmanje 4 tjedna. Važan kriterij za uključivanje u istraživanje bila je stabilna klinička slika tj. izostanak akutne KV ili druge bolesti u protekla 4 tjedna. Važno je napomenuti da u vrijeme provedbe studije nisu određivani visokoosjetljivi troponini budući da tada još nisu bili razvijeni testovi te vrste. Završne točke praćenja (prema engl. *end points*) bile su razvoj fatalne odnosno nefatalne KV bolesti te smrt bilo kojeg uzroka. Rezultati su pokazali da je vrijednost cTnT-a bila povećana iznad granice detekcije u 85 od 102 pacijenta (83%) te da je bila iznad referentne granice od 40 ng/L u 38% pacijenata. Povećane vrijednosti homocisteina zabilježene su u 98% pacijenata. U periodu praćenja 28 pacijenata je preminulo. Glavni uzrok smrti bile su KV bolesti (39%) praćene infekcijama (32%). U 12 pacijenata zabilježene su koncentracije cTnT-a iznad 100 ng/L te je do kraja praćenja u toj skupini preminulo desetero ljudi. U 40 pacijenata zabilježene su koncentracije cTnT-a iznad 40 ng/L te je do kraja praćenja u toj skupini preminulo 18 ljudi. Svi pacijenti s nedetektibilnim cTnT-om preživjeli su period praćenja od 2 godine. Zaključno, osjetljivost povećanja cTnT-a u predikciji *all-cause* mortaliteta iznosila je 83% pri koncentracijama iznad 100 ng/L, a pri koncentracijama iznad 40 ng/L iznosila je 45%. Specifičnost testa iznosila je 100%. Ukupno je 33 pacijenata oboljelo od neke kardiovaskularne bolesti u periodu praćenja. Nisu zabilježene značajnije razlike u koncentracijama cTnT-a i homocisteina u onih koji su oboljeli od KV bolesti u odnosu na one koji nisu. Zaključno, iako su određene studije zabilježile povezanost povećane koncentracije ukupnog homocisteina i cTnT-a s pojavom kardiovaskularnih bolesti u pacijenata na dijalizi i predijalizi (29,30), u prethodno opisanoj studiji ta povezanost nije zabilježena, ali je zato zabilježena statistički značajna povezanost s *all-cause* mortalitetom.

I druge su studije zabilježile sličnu povezanost. Deegan i sur. (31) su tijekom petnaestomjesečnog praćenja zabilježili smrt u 13 od 20 pacijenata na dijalizi s koncentracijama cTnT-a većim od 100 ng/L te u 8 od 53 pacijenata s koncentracijama manjim od 100 ng/L. Mallamaci i sur. (32) navode kako su inicijalne koncentracije cTnT-a tijekom trogodišnjeg praćenja bile veće u preminulih u odnosu na preživjele te također među preminulima od KV bolesti u odnosu na preminule od ostalih bolesti. U jednogodišnjem praćenju 94 pacijenta na dijalizi, Stolar i sur. (33) zabilježili su signifikantne razlike u preživljenju pri čemu su pacijenti s koncentracijama cTnT-a većim od 100 ng/L imali znatno lošije ishode.

Novija istraživanja temeljena su na određivanju hs-cTnT-a pomoću testova četvrte i pete generacije. Hassan i sur. (34) pratili su kohortu od 393 ispitanika na dijalizi tijekom jedne godine. Medijan hs-cTnT-a iznosio je 57 ng/L bez značajnije razlike između pacijenata na peritonealnoj dijalizi i hemodijalizi. Povećanje ukupnog mortaliteta i učestalosti infarkta miokarda pratio je porast vrijednosti hs-cTnT-a.

U jednoj retrospektivnoj studiji (35), hs-cTnT je bio neovisni prediktor ishoda (smrti odnosno fatalne KV bolesti) pri čemu je povećanje rizika bilo posebice značajno pri vrijednostima hs-cTnT-a većim od 49 ng/L.

3.1.2. Troponin I

Većina je studija opazila da povezanost koncentracije cTnI-a i ukupnog odnosno KV mortaliteta nije toliko statistička signifikantna kao što je slučaj s cTnT-om. Rezultati studija vezanih uz cTnI znatno su varijabilniji u odnosu na studije s cTnT-om. Naime, pojedina istraživanja nisu zabilježila povezanost između vrijednosti cTnI-a i KV rizika u šestomjesečnom periodu praćenja (36). Druga istraživanja navode da su novi hs-cTnI testovi podjednako precizni u predikciji KV rizika kao i oni koji mjere hs-cTnT (37). Prema jednoj metaanalizi, lošija prediktivnost cTnI-a mogla bi biti posljedica neadekvatne standardiziranosti testova, budući da su za određivanje cTnI-a u krvi dostupni testovi različitih proizvođača, za razliku od jednog dostupnog testa za cTnT (38). Nasuprot tome, pojedini izvori navode kako bi proces hemodijalize mogao pospješivati eliminaciju cTnI-a iz krvi te posljedično utjecati na njegovu post-dijaliznu koncentraciju i time na prediktivni potencijal (23).

Kako bi se istražio utjecaj hemodijalize na koncentraciju troponina, provedeno je istraživanje bazirano na mjerenju koncentracije cTnT-a i cTnI-a u dijalizatu anuričnih pacijenata na dijalizi (23). Istraživanje je provedeno na uzorku od 5 anuričnih pacijenata s KBB-om koji su bili u postupku kronične hemodijalize. Medijan dobi iznosio je 70 godina. Nitko od ispitanika nije bolovao od srčanog zatajenja. Kod svih ispitanika, koncentracija troponina određivana je po unaprijed određenom vremenskom obrascu. Prvi uzorak dijalizata uzimao se pola sata nakon početka dijalize, drugi nakon 120 minuta i treći nakon 180 minuta od početka. Istraživanje je pokazalo sljedeće: cTnT je dokazan u svih 15 uzorka dijalizata za razliku od cTnI-a koji je dokazan u njih 8 (dakle 53,3%), pri čemu su koncentracije cTnT-a bile veće u odnosu na cTnI. Razlike u koncentraciji troponina na kraju dijalize u odnosu na prosječnu koncentraciju troponina u dijalizatu nisu bile statistički značajne. Sukladno rezultatima, po prvi puta je dokazana prisutnost troponina T i I u dijalizatu anuričnih bolesnika na hemodijalizi. Veća koncentracija cTnT-a u odnosu na cTnI mogla bi se objasniti vezanjem cTnI-a za membranu dijalizatora o čemu govori jedna studija (47). Također, dokazano je da je koncentracija troponina u dijalizatu stabilna tijekom hemodijalize.

3.1.3. Ostali biomarkeri

Pojedine studije uključile su i druge biomarkere u svojim istraživanjima o predikciji KV rizika u oboljelih od KBB-a. U sklopu CRIC studije (prema engl. *Chronic kidney insufficiency cohort study*) (39) istraživana je povezanost četiri različita srčana biomarkera i ukupnog, odnosno kardiovaskularnog mortaliteta u bolesnika s KBB-om. Kohortu je činilo 3664 ispitanika koji su grupirani prema dobi i vrijednostima GFR-a. Prvu skupinu činili su bolesnici u dobi između 21. i 44. godine života s GFR-om između 20 i 70 mL/min/1,73m², drugu skupinu bolesnici u dobi između 45. i 64. godine života s GFR-om između 20 i 60 mL/min/1,73m² i treću skupinu bolesnici u dobi između 65. i 74. godine života s GFR-om između 20 i 50 mL/min/1,73m². Pacijenti na dijalizi, te oni s transplantiranim bubregom, nisu uključeni u istraživanje. Određivani su sljedeći biomarkeri: NT-proBNP, hs-cTnT, faktor diferencijacije rasta 15 (GDF-15) i topivi ST2 (sST2). Uloga NT-proBNP-a i hs-cTnT-a već je ranije opisana. GDF-15 je protein iz obitelji TGF- β faktora i ima važnu ulogu u popravku kardiomiocita. sST2 pripada skupini interleukinskih receptora i njegova je sinteza povezana s ozljedom miokarda. Medijan praćenja ispitanika iznosio je 8,5 godina. U periodu praćenja ukupno je preminulo 918 ispitanika. Rezultati su pokazali da su sva 4 biomarkera bila značajno povezana s *all-cause* mortalitetom, pri čemu je statistički najjaču povezanost pokazao NT-proBNP. Hs-cTnT i GDF-15 pokazali su nešto manje, ali značajne vrijednosti mjera povezanosti. sST2 je pokazao najmanju, ali i dalje statistički značajnu povezanost s *all-cause* mortalitetom. Također, ispitana je povezanost navedenih biomarkera s proporcionalnim kardiovaskularnim mortalitetom. U 353 preminula ispitanika uzrok smrti bila je neka od KV bolesti. Statistička je obrada pokazala da KV mortalitet signifikantno raste s porastom vrijednosti sva 4 ispitivana biomarkera. Najjača povezanost također je zabilježena kod NT-proBNP-a. Zaključno, u velikoj kohorti ispitanika s KBB-om, uočena je snažna povezanost navedenih biomarkera s *all-cause* i proporcionalnim KV mortalitetom. U posebno formiranoj subkohorti, također je opaženo da smanjenje vrijednosti NT-proBNP-a i sST2-a tijekom razdoblja od dvije godine reducira rizik od *all-cause* mortaliteta.

3.2. Metabolizam i ekskrecija troponina

Građa i sinteza troponina i troponinskog kompleksa kao i njihova cirkulacija u krvi dobro je poznata u suvremenoj medicinskoj znanosti. S druge strane, nedovoljno se zna o procesu metaboliziranja i samoj ekskreciji troponina iz organizma. Upravo bi se u načinu metaboliziranja troponina mogao potencijalno kriti razlog zbog kojega se u oboljelih od KBB-a standardno bilježe njihove povećane vrijednosti. U istraživanju Michielsena (15) utvrđena je i opisana degradacija troponina nakon ireverzibilnog oštećenja kardiomiocita. Koristeći visokoosjetljive imunoprecipitacijske testove i *Western blotting*, detektirani su intaktni oblici cTnT-a te njegovih 10 različitih fragmenata u oboljelih od infarkta miokarda. Degradacijski fragmenti veličinom su varirali od 10 do 30 kDa. Intaktni oblik cTnT-a bilo je moguće detektirati jedino unutar prvih 12 sati nakon povećanja koncentracije cTnT-a iznad granične vrijednosti od 30 ng/L. Nakon 12 sati bilo je moguće detektirati jedino fragmente u rasponu veličina od 10 do 30 kDa pri čemu su najzastupljeniji bili fragmenti od 15 i 25 kDa. U *in vitro* istraživanju istog autora, kultura kardiomiocita bila je izložena metaboličkoj inhibiciji djelovanjem natrijevog azida čime je inducirana stanična smrt. Stanične promjene bile su podijeljene na reverzibilne (unutar prvih 12 sati od početka djelovanja toksina) i ireverzibilne (nakon 12 do 30 sati od djelovanja toksina). U reverzibilnoj fazi nisu detektirane niti intaktne forme cTnT-a i cTnI-a niti njihovi fragmenti. U ireverzibilnoj fazi nakon 18 sati detektirane su prve molekule i to intaktne forme obaju troponina te nekolicina degradacijskih fragmenata. Detektirano je ukupno 4 fragmenta cTnI-a i 3 fragmenta cTnT-a.

Postavlja se pitanje na koji način dolazi do raspada intaktnih formi troponina i događa li se degradacija unutar ili izvan kardiomiocita. Lancel i sur. (40) govore o razgradnji troponina unutar kardiomiocita kao posljedici djelovanja proteaza osjetljivih na stanično oštećenje. Slično tome, druge studije navode da porast unutarstaničnog kalcija za vrijeme ishemijske i rane reperfuzije miokarda dovodi do aktivacije kalcij-ovisnih proteaza poput kalpaina I i II, koje potom hidroliziraju troponine (41,42). Communal i sur. (43) upućuju na enzimsku razgradnju putem kaspaza u *in vitro* eksperimentima. S druge strane, pojedini izvori navode kako retikuloendotelni sustav ima ključnu ulogu u metaboliziranju troponina (44).

Recentne studije sve više naginju teoriji prema kojoj su bubrezi ključni organi putem kojih se troponini eliminiraju iz krvi. S obzirom na veliku molekulsku masu intaktnih troponina (cTnT 37 kDa i cTnI 22,5 kDa), te kompleksa u čijem sastavu se oslobađaju u krv (TnT-I-C 77 kDa i TnI-C 40 kDa), malo je vjerojatno da bi se tako velike molekule izlučivale putem bubrega (23). Uzimajući u obzir rezultate prethodno spomenutog istraživanja (15) u kojemu je dokazana razgradnja troponina u manje fragmente raspona od 10 do 30 kDa, može se pretpostaviti da bi takvi značajno manji degradacijski produkti mogli biti podložni izlučivanju putem bubrega.

Nadalje, u domaćem istraživanju Pervan i suradnika (22) provedenom na Kliničkom zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB-a Merkur, određeni su preliminarni referentni intervali za visokoosjetljivi troponin I (hs-cTnI) u urinu zdravih ispitanika. Uzorak je činilo 60 zdravih ispitanika (30 muškaraca i 30 žena) koji su odabrani prema sljedećim kriterijima: nepušači u dobi od 25 – 65 godina, indeks tjelesne mase < 30 kg/m², odsutnost akutnih i kroničnih bolesti te izostanak teške fizičke aktivnosti unatrag 7 dana i noćnog rada unatrag 30 noći od trenutka uzorkovanja. Istraživanjem je dokazana prisutnost troponina I u urinu te je određena preliminarna 99. percentila URL-a uzorkovane skupine koja se smatra referentnom. Ta je vrijednost za muškarce iznosila 39,3 ng/L, a za žene 35,2 ng/L. Time je potvrđena pretpostavka da se troponini u zdravih ljudi, barem jednim dijelom, izlučuju putem bubrega.

U prilog teoriji da se troponini izlučuju putem bubrega također ide i činjenica da pacijenti u terminalnim stadijima KBB-a, a osobito oni na hemodijalizi, imaju povećane koncentracije troponina u krvi čak i bez suspektne KV patologije (23). Stoga je u dijagnostici ishemijske bolesti srca kod takvih pacijenata važno obratiti pažnju na kliničku sliku i dinamiku troponina tijekom vremena, kako se ne bi pribjegavalo pogrešnom dijagnosticiranju AKS-a. U istraživanju Fridéna i sur. (45) provedenom na životinjskom modelu (štakor), utvrđeno je da se cTnT pri niskim i stabilnim koncentracijama u krvi pojačano izlučuje putem bubrega, dok pri izrazitom povećanju koncentracije (primjerice nakon infarkta miokarda) dominiraju ekstrarenalni putevi metaboliziranja. Time bi se moglo objasniti zašto koncentracija troponina raste u krvi bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom u fazi kada još nisu razvili AKS ili neku drugu KV patologiju.

Važno je napomenuti kako u literaturi postoji vrlo mali broj studija koje su se bavile određivanjem troponina u humanom urinu, s obzirom da takvi testovi nisu razvijeni u komercijalne odnosno dijagnostičke svrhe. Ipak, u istraživanju Ziebiga i suradnika (46), dobiveni su vrijedni podaci o eliminaciji troponina urinom u kojima se može uočiti podudarnost s Fridénovom teorijom prema kojoj se način metaboliziranja troponina razlikuje ovisno o njihovoj koncentraciji u krvi. Naime, istraživanje je provedeno na uzorku od 24 pacijenta s povećanim plazmatskim vrijednostima cTnT-a/cTnI-a. Ispitanici su bili raspoređeni u tri skupine: A, B i C. Skupinu A činilo je osam muškaraca prosječne dobi od 63 godine. Od njih osmorice, petorica su preboljela akutni infarkt miokarda, a trojica su imala kardijalno oštećenje povezano s kirurškim zahvatom na srcu. Svi su imali vrijednosti GFR-a iznad 80 mL/min. Na temelju anamnestičkih podataka, svih osam pacijenata klinički se prezentiralo s tipičnom boli u prsištu (iznimka je pacijent br. 8), a EKG nalazom potvrđeni su znakovi starog infarkta ili elevacija/depresija ST-spojnice odnosno znakovi aritmija nepoznatog porijekla.

Skupinu B također je činilo osam muškaraca prosječne dobi od 63 godine. Od njih osmorice, dvojica su preboljela akutni infarkt miokarda, a šestorica su bila podvrgnuta kirurškom zahvatu na srcu. Svi su imali znatno smanjene vrijednosti GFR-a (osim pacijenta br. 9 koji je bio unutar referentnih vrijednosti). Četvorica su navela da su imala bol u prsištu, a kod šestorice su verificirane patološke promjene na EKG-u. Skupinu C činilo je osmero ispitanika (četiri muškarca i četiri žene) prosječne dobi od 68 godina u terminalnom stadiju kronične bubrežne bolesti na hemodijalizi. Nitko od ispitanika ove skupine nije naveo iskustva s boli u prsištu niti je imao značajne patološke promjene na EKG-u. Svih osmero imalo je rezidualnu diurezu i vrijednosti plazmatskog cTnT-a iznad 30 ng/L. Albumin je korišten kao marker glomerularnog oštećenja, a α_1 -mikroglobulin (α_1 M) kao marker tubularnog oštećenja. Svim je ispitanicima također određen omjer proteina u urinu i plazmi kako bi renalna eliminacija troponina bila usporediva s eliminacijom svih drugih poznatih proteina. Uzorci krvi i urina prikupljeni su točno 72 sata nakon infarkta miokarda u pacijenata koji su imali tipičnu kliničku sliku ili su bili podvrgnuti operativnom zahvatu. U hemodijaliziranih pacijenata, uzorci su prikupljeni neposredno prije dijalize.

Konačni rezultati istraživanja pokazali su sljedeće: u grupi A (uredan GFR), cTnI nije bilo moguće detektirati u urinu nakon akutnog infarkta miokarda čak ni u slučajevima s vrlo velikim plazmatskim koncentracijama kardijalnih troponina. Isto je vrijedilo i za cTnT s iznimkom jednog ispitanika u kojega je dokazana vrlo mala koncentracija u urinu. Ostali parametri bubrežne funkcije (kreatinin, albumin, α_1 M te klirens kreatinina) ukazivali su na urednu glomerularnu filtraciju i tubularnu reapsorpciju. U grupi B (snižen GFR) dokazane su patološke vrijednosti kreatinina, klirensa kreatinina, albumina i α_1 M-a u urinu. α_1 M je dominirao u usporedbi s albuminom pa je poremećaj opisan kao restrikcija tubularne reapsorpcije. Također su dokazane povećane vrijednosti cTnT-a i cTnI-a. Pretpostavka je da bi poremećaj tubularne reapsorpcije mogao utjecati na pojavu troponina u urinu. U grupi C (pacijenti na dijalizi) rezultati su ukazivali na teško oštećenje glomerularne i tubularne funkcije (albumin >638 mg/g kreatinina i α_1 M >895 mg/g kreatinina). Povećane vrijednosti cTnT-a zabilježene su u plazmi i u urinu kod svih osmero ispitanika. S druge strane, cTnI je bio detektiran u plazmi samo kod dva ispitanika i to u vrlo malim koncentracijama dok u urinu nije zabilježen niti u jednoga ispitanika.

Zaključno, u uzorku urina grupe A nije bilo moguće dokazati troponine. U grupi B, koncentracija troponina u urinu porasla je zajedno s vrijednostima α_1 M-a i albumina. U grupi C, uočava se znatan porast koncentracije cTnT-a dok cTnI izostaje gotovo u potpunosti. Dakle, može se uočiti potencijalna povezanost s prethodnom teorijom o različitom načinu metaboliziranja troponina ovisno o njihovoj koncentraciji u krvi.

U ispitanika skupine A koji su preboljeli AKS, ali su imali zadovoljavajuću bubrežnu funkciju, dominantan je način izlučivanja bio ekstrarenalni, zbog čega su im koncentracije troponina u urinu bile praktički nemjerljive. U ispitanika skupine C koji su imali teško oštećenu bubrežnu funkciju, ali nisu preboljeli AKS, dominantan je način izlučivanja bio renalni, no zbog oštećenja bubrežne funkcije došlo je do susljednog porasta troponina u krvi. Ispitanici skupine B predstavljaju svojevrsnu kombinaciju oštećenja bubrežne funkcije i AKS-a. Nije jasno zbog čega postoji evidentna razlika u koncentraciji cTnT-a i cTnI-a u plazmi i u urinu pacijenata na dijalizi. Pretpostavlja se da bi manjak cTnI-a mogao biti posljedica promjena u molekularnoj strukturi uzrokovanih degradacijom, neenzimskim glikiranjem, fosforilacijom i drugim procesima. U normalnim okolnostima, u krvi dominantno nalazimo kompleks troponina I i C. Kako izvor navodi, smatra se da bi se u uvjetima uremije mogao povećati udio slobodne forme cTnI-a što bi dovelo do promjena u glomerularnoj filtraciji u odnosu na cTnT. Jedna je eksperimentalna studija pomoću *in vitro* modela dokazala adherenciju cTnI-a na membranu dijalizatora čime je objasnila smanjenje njegove koncentracije nakon provođenja dijalize. cTnT i T-I-C kompleks nisu adherirali na membranu dijalizatora, što je bilo u skladu s pretpostavkom istraživača, budući da su njihove koncentracije uobičajeno stabilne prije i poslije provođenja dijalize (47).

S druge strane, u istraživanju Marute i sur. (48) uspješno je dokazana prisutnost hs-cTnI-a u urinu ispitanika s oštećenjem miokarda. Za ispitanike su izabrani oboljeli od NSTEMI-a te pacijenti podvrgnuti invazivnim kardiološkim zahvatima kao što su perkutana transluminalna ablacija septuma miokarda (PTSMA) i perkutana koronarna intervencija (PCI), koji također potiču otpuštanje troponina u krv. Ispitanicima i zdravim kontrolama određene su vrijednosti hs-cTnI-a u plazmi i u urinu. Rezultati su pokazali da su plazmatske vrijednosti hs-cTnI-a bile značajno povećane u pacijenata s NSTEMI-em kao i nakon spomenutih procedura u odnosu na zdrave kontrole. U usporedbi sa zdravim kontrolama, ispitanici su također imali značajno povišene vrijednosti hs-cTnI-a u urinu, s tim da su dobivene koncentracije bile 1000 do 10 000 puta manje u odnosu na plazmatske. Navedena studija ukazuje na potencijal prepoznavanja i praćenja oštećenja miokarda pomoću jednostavnog i neinvazivnog mokraćnog testa.

Poseban osvrt potreban je u populaciji osoba s dijabetesom, koje čine većinu pacijenata u završnoj fazi KBB-a, te je potrebno sustavno razumjeti složenu situaciju povezanosti više organskih sustava, a posebno utjecaja HbA_{1c} i troponina na konačan ishod (49).

Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se dokazala mogućnost određivanja troponina jednostavnim i neinvazivnim mokraćnim testom, što bi bilo korisno u detekciji i praćenju kardiovaskularnih, bubrežnih i ostalih ugrožavajućih bolesti (50).

4. Zaključak

Uzimajući u obzir globalno starenje populacije i kontinuirani porast incidencije kroničnih nezaraznih bolesti poput hipertenzije i dijabetesa, jasno je zbog čega se susrećemo s postupnim povećanjem udjela oboljelih od kronične bubrežne bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ako razmišljamo na način da će se očekivano trajanje života u budućnosti dodatno produžiti, razumno je očekivati da će KBB postati značajan javnozdravstveni problem. Iako je uvriježeno mišljenje da bolesnici u terminalnim stadijima bubrežne bolesti na dijalizi umiru zbog bolesti bubrega, stvarnost je zapravo u potpunosti drugačija. Studije jasno ukazuju na to da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti u oboljelih od KBB-a, a posebice ESRD-a. U većini slučajeva radi se iznenadnoj srčanoj smrti u podlozi ishemijske bolesti srca te o srčanom zatajenju. Nerijetko se viđaju cerebrovaskularni inzult i periferna arterijska bolest. Kako bismo unaprijedili skrb oboljelih od KBB-a i poboljšali njihove zdravstvene ishode, nužno je prakticirati načela prevencije i ranog liječenja KV bolesti. Da bismo u tome uspjeli, potrebno je prepoznavati visokorizične pojedince unutar oboljele populacije. Visokoosjetljivi troponini (hs-cTnT i hs-cTnI) današnji su zlatni standard u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma iako je poznato da se njihove povećane vrijednosti mogu bilježiti i u nizu drugih patoloških stanja poput plućne embolije, miokarditisa te KBB-a. Već je dulje vrijeme poznato da su serumske vrijednosti troponina povećane u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, čak i u onih bez klinički suspektne ishemijske bolesti srca i AKS-a. Navedeno je posebice izraženo u terminalnih bubrežnih bolesnika na dijalizi. Koristeći visokoosjetljive troponinske testove, studije su zabilježile povećane vrijednosti hs-cTnT-a u 50 do 90% bolesnika s ESRD-om u odnosu na hs-cTnI koji je bio povišen u nešto manje od 25% njih. Istraživanja su dokazala jasnu korelaciju između povećanih vrijednosti cTnT-a u oboljelih od KBB-a i povišenog kardiovaskularnog odnosno *all-cause* mortaliteta. S druge strane, rezultati studija vezanih uz cTnI znatno su varijabilniji pa je tako navedena povezanost rjeđe dokazivana. Smatra se da bi to mogla biti posljedica nestandardiziranosti i neujednačenosti brojnih testova za cTnI koji su dostupni na tržištu u odnosu na jedinstveni cTnT test koji je zaštićen patentom od strane proizvođača. Također, jedna je studija u eksperimentalnim uvjetima dokazala vezanje cTnI-a za membranu dijalizatora čime objašnjava smanjenje njegovih vrijednosti u bolesnika nakon provođenja postupka dijalize. Sukladno tome, ne može se isključiti utjecaj dijalize na dinamiku cTnI-a i time na njegov prediktivni potencijal. Nadalje, nedovoljno se zna o točnom uzroku povećanja serumskih koncentracija troponina u oboljelih od KBB-a te je stoga predloženo nekoliko teorija o načinu metaboliziranja troponina. Pojedini izvori navode kako retikuloendotelni sustav ima ključnu ulogu u razgradnji i odstranjivanju troponina iz krvi dok drugi upućuju na enzimsko metaboliziranje putem kaspaza i kalpaina.

Novija istraživanja sve više podržavaju teoriju prema kojoj se troponini eliminiraju putem bubrega. S obzirom na veliku molekulsku masu intaktnih troponina i kompleksa u čijem se sastavu prvotno izlučuju u krv, malo je vjerojatno da bi se molekule te veličine uspjele filtrirati u bubrezima. Ipak, studije su uspješno dokazale da se troponini nakon određenog vremena razgrađuju u manje fragmente u rasponu od 10 do 30 kDa. Za očekivati je da bi takvi značajno manji razgradni produkti mogli biti podložni izlučivanju putem bubrega. Upravo bi nemogućnost izlučivanja troponina u oboljelih u terminalnim stadijima bubrežne bolesti mogla biti uzrokom njihove susljedne akumulacije u krvi. U literaturi postoji tek nekolicina studija koje su se egzaktno bavile određivanjem troponina u urinu. U sklopu istraživanja provedenog u KB-u Merkur, uspješno je dokazana prisutnost hs-cTnI-a u urinu potpuno zdravih ispitanika te su određeni preliminarni referentni intervali. Ziebig i sur. nisu dokazali troponine u urinu ispitanika koji su preboljeli AKS, ali su u ispitanika na dijalizi bez ikakve srčane patologije uspješno dokazali značajno povećanje vrijednosti troponina u krvi i urinu. Navedeno je u skladu s teorijom prema kojoj se troponini pri znatno povećanim vrijednostima (primjerice nakon infarkta miokarda) izlučuju dominantno ekstrarenalno, dok se pri manjim i stabilnim vrijednostima izlučuju i putem bubrega. S druge strane, Maruta i sur. uspješno su dokazali prisustvo hs-cTnI-a u urinu oboljelih od AKS-a i u podvrgnutih invazivnim kardiološkim zahvatima. Dobivene koncentracije u urinu bile su znatno manje u odnosu na one u krvi.

Zaključno, nepobitna je činjenica da su vrijednosti koncentracije troponina povećane u bolesnika s KBB-om i ESRD-om, te da su izravnoj korelaciji s kardiovaskularnim i ukupnim mortalitetom, odnosno povećanim rizikom za smrtni ishod. Kako bismo unaprijedili kvalitetu života i prevenirali neželjene KV incidente u asimptomatskih bolesnika, potrebno je uvesti praćenje troponina u rutinsku specijalističku skrb. Po svemu sudeći, ne može se govoriti o inferiornosti hs-cTnI-a u odnosu na hs-cTnT kada je u pitanju prediktivni potencijal. Također, studije su utvrdile da se troponini mogu dokazati u urinu zdravih, ali i u oboljelih od kardiovaskularnih odnosno bubrežnih bolesti. Navedeno nam potvrđuje da se troponini, barem jednim dijelom, izlučuju putem bubrega. Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se dokazala mogućnost određivanja troponina jednostavnim i neinvazivnim testom u urinu.

5. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med. na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i obitelji na neizmjerne podršci i vjeri u mene tijekom prethodnih šest godina.

6. Literatura

1. Yaqoob M. Chronic kidney disease. U: Kumar P, Clark M, ur. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8. izd. London: Elsevier Ltd; 2012. str. 615–628.
2. Prkačin I, Bergman Marković B. Smjernice za liječenje kronične bubrežne bolesti – primjena u obiteljskoj medicini. U: Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M, ur. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. str. 193–204.
3. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021 [Internet]. 2021 [citirano 07. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>
4. Chronic kidney disease (CKD) | McMaster Pathophysiology Review [Internet]. [citirano 28. travanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.pathophys.org/ckd/>
5. Duraković Z, Gašparović V, Ivanović D, Gjurašin M, Radošević-Stašić B. Bubrežna insuficijencija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija, knjiga prva. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1009–1014.
6. Galešić K, Sabljar-Matovinović M. Kronična insuficijencija bubrega. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1087–1097.
7. Dubin D. Brza interpretacija EKG: kurs sa testiranjem. 2. izd. Beograd: Sportska knjiga; 1977.
8. Prkačin I, Fidri P, Novak AM, Pleše J, Bulum T, Bubić I. Probiotics and high fiber-rich diets have anti-inflammatory properties and decline chronic kidney disease progression. ACC 2021;60 (Suppl 1):114-117. doi: 10.20471/acc.2021.60.s1.01
9. Prkačin I, Martinović M, Hrabar J, Marković D, Raos D, Mandac Rogulj I. Overview of anemia treatment in non-dialysis chronic kidney disease. Acta Med Croatica 2019; 73: 243-248.
10. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:5-14.
11. Stipić Marković A, Cavrić G, Prkačin I. Autoimunosne bolesti u žena. Medix 2019; 138:121-124.
12. Bašić-Marković N, Šutić I, Popović B, Marković R, Vučak J. Osobitosti prehrane bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Acta Medica Croatica [Internet]. 2016 [pristupljeno 07.05.2021.];70(4-5):275-281. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/179225>

13. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Zamjensko liječenje bubrežne insuficijencije [Internet]. [citirano 07. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/genitourinarne-bolesti/zamjensko-lijecenje-bubrezne-insuficijencije>
14. Miličić D. Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus* [Internet]. 2003 [pristupljeno 08.05.2021.];12(1_ Kardiologija):51-63. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/20513>
15. Michielsen, E. C. H. J. Implications of cardiac troponin T degradation. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht; 2008.
16. Jacob R, Khan M. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women - WINCARS*. prosinac 2018.;03(04):240–4.
17. Creatine Kinase: MedlinePlus Medical Test [Internet]. [citirano 11. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/lab-tests/creatine-kinase/>
18. Brush JE Jr, Kaul S, Krumholz HM. Troponin Testing for Clinicians. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 29. studeni 2016. [citirano 11. svibanj 2021.];68(21). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884254/>
19. Leniček Krleža J, Zrinski Topić R, Herceg-Čavrak V. Troponin i B-tip natrijuretskog peptida: laboratorijska dijagnostika i klinička upotreba u pedijatriji. *Paediatr. Croat*. 2017;61:169-77.
20. Holzmann MJ. Clinical implications of high-sensitivity cardiac troponins. *J Intern Med*. 01. srpanj 2018.;284(1):50–60.
21. Dasgupta A, Wahed A. Clinical chemistry, immunology, and laboratory quality control: a comprehensive review for board preparation, certification, and clinical practice [Internet]. 2014 [citirano 12. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1575562>
22. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, Vuković J, Radeljak A, Perkov S. Urine concentrations of high-sensitivity cardiac troponin I in healthy adults – preliminary reference intervals. *Acta Medica Croatica* [Internet]. 2018 [pristupljeno 12.05.2021.];72(4):461-465. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/216412>
23. Prkačin I, Jureković Ž, Perkov S, Savuk A, Pikivaca T, Golub A i sur. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on hemodialysis. *Signa vitae* [Internet]. 2018 [pristupljeno 12.05.2021.];Volume 14(Supplement 1):35-38. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/195361>

24. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 18. prosinac 2002. [citirano 12. svibanj 2021.];40(12). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12505215/>
25. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, i sur. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clin Chem*. 2016.;62(4):631–638.
26. Orlić L, Martinović-Sladoje B. Kardiovaskularne bolesti zbog kronične bubrežne bolesti. *Medix Spec Med Dvomjesečnik* [Internet]. 15. travanj 2012. [citirano 12. svibanj 2021.];18(98/99). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/86858>
27. Virga G, Stomaci B, Munaro A, Mastrosimone S, Cara M, Artuso E, i sur. Systolic and diastolic function in renal replacement therapy: a cross-sectional study. *J Nephrol*. travanj 2006.;19(2):155–60.
28. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, i sur. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 17. listopad 2000.;102(16):1964–1969.
29. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, i sur. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: a prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 11:2554–2558.
30. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, i sur. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2597–2602.
31. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A, Henderson IS, McGregor E. Prognostic value of troponin T in haemodialysis patients is independent of co-morbidity. *Kidney Int* 2001; 60: 2399-405.
32. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, i sur. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
33. Stolear JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1961-1967.

34. Hassan HC, Howlin K, Jefferys A, Spicer ST, Aravindan AN, Suryanarayanan G, i sur. High-Sensitivity Troponin as a Predictor of Cardiac Events and Mortality in the Stable Dialysis Population. *Clin Chem*. 2014.;60(2):389–398.
35. Chen T, Hassan HC, Qian P, Vu M, Makris A. High-Sensitivity Troponin T and C-Reactive Protein Have Different Prognostic Values in Hemo- and Peritoneal Dialysis Populations: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 24. veljača 2018. [citirano 03. svibanj 2021.]; Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.117.007876>
36. Peetz D, Schütt S, Sucké B, Faldum A, Wandel E, Hafner G, i sur. Prognostic Value of Troponin T, Troponin I, and CK-MB mass in Patients with Chronic Renal Failure. *Med Klin*. 01. travanj 2003.;98(4):188–92.
37. Hickman PE, Koerbin G, Southcott E, Tate J, Dimeski G, Carter A, i sur. Newer cardiac troponin I assays have similar performance to troponin T in patients with end-stage renal disease: *Ann Clin Biochem [Internet]*. 29. kolovoz 2016. [citirano 28. travanj 2021.]; Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/000456307780480855>
38. Khan N, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation [Internet]*. 15. studeni 2005. [citirano 05. svibanj 2021.];112(20). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286604/>
39. Wang K, Zelnick LR, Anderson A, Cohen J, Dobre M, Deo R, i sur. Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (the CRIC Study). *Kidney Int Rep*. studeni 2020.;5(11):2002.
40. Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, i sur. Ventricular Myocyte Caspases Are Directly Responsible for Endotoxin-Induced Cardiac Dysfunction. *Circulation [Internet]*. 24. svibanj 2005. [citirano 04. svibanj 2021.]; Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.490979>
41. Tolnai S, Korecky B. Calcium-dependent proteolysis and its inhibition in the ischemic rat myocardium. *Can J Cardiol [Internet]*. veljača 1986. [citirano 04. svibanj 2021.];2(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3006892/>
42. Atsma DE, Bastiaanse EM, Jerzewski A, Van der Valk LJ, Van der Laarse A. Role of calcium-activated neutral protease (calpain) in cell death in cultured neonatal rat cardiomyocytes during metabolic inhibition. *Circ Res [Internet]*. lipanj 1995. [citirano 04. svibanj 2021.];76(6). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758161/>

43. Communal C, Sumandea M, Tombe P de, Narula J, Solaro RJ, Hajjar RJ. Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 30. travanj 2002.;99(9):6252–6.
44. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta* 1999; 284 (2): 175-85.
45. Fridén V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, i sur. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* . 2017 Jun; 50 (9):468–74.
46. Ziebig R, Lun A, Hocher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, i sur. Renal Elimination of Troponin T and Troponin I. *Clin Chem*. 01. srpanj 2003.;49(7):1191–3.
47. Gaze DC, Collinson PO. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T adheres to polysulfone dialyser membranes in an *in vitro* haemodialysis model: explanation for lower serum cTnl concentrations following dialysis. *Open Heart*. 2014.;1(1):e000108.
48. Maruta T, Li T, Morrissey J, Blood J, Macy E, Bach R i sur. Urinary cardiac troponin I is detectable in patients with myocardial injury using a high-sensitive immunoassay: *Critical Care Medicine* [Internet]. LWW. [citirano 04. svibanj 2021.]. Dostupno na: https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2012/12001/252__urinary_cardiac_troponin_i_is_detectable_in.217.aspx
49. Šimić S, Svaguša T, Prkačin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18: 693-704. DOI 10.1007/s40200-019-00460-9 e-ISSN 2251-6581
50. Potkonjak AM, Sabolović Rudman S, Nikolac Gabaj N, Kuna K, Košec V, Stanec Z i sur. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Medical Hypotheses* 2020; 144:110252.

7. Životopis

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Branko Lozić
- Datum i mjesto rođenja: 9. svibnja 1996., Vinkovci
- Prebivalište: Vinkovci
- E-mail adresa: blozic96@gmail.com

Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2015. – 2021.)
- Gimnazija „Matija Antun Reljković“ Vinkovci (2011. – 2015.)
- Osnovna škola „Antun Gustav Matoš“ Vinkovci (2003. – 2011.)

Aktivnosti:

- Demonstrator na Katedri za Internu medicinu, kolegij Klinička propedeutika (2019. – 2020.)
- Aktivno sudjelovanje na kongresu *Zagreb International Medical Summit 2018.* s temom „Nilotinib – a solution for a rare type of mutation in chronic myeloid leukemia?“

Znanja i vještine:

- Aktivno služenje engleskim (C1) i talijanskim jezikom (B1)
- Bazično služenje njemačkim jezikom (A2)