

Novosti u liječenju kronične bubrežne bolesti

Hanžić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:986465>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Hanžić

Novosti u liječenju kronične bubrežne bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Sandre Karanović Štambuk, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

11 β -HSD2 - 11- β hidrosisteroidna dehidrogenaza tipa 2

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

ACR – omjer albumina i kreatinina u jednokratnom uzorku urina (engl. albumin to creatinine ratio)

AER – albuminurija u 24h urinu (engl. albumin excretion rate)

ARB – blokator angiotenzinskih receptora

AT1 – receptor za angiotenzin 1

CKD – kronična bubrežna bolest (engl. chronic kidney disease)

DM – šećerna bolest

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija

ESA – agensi koji stimuliraju eritropoezu

ESRD – završni stadij kronične bubrežne bolesti (engl. end stage renal disease)

FGF23 – fibroblastni faktor rasta 23 (engl. fibroblast growth factor 23)

GLP -1RA – agonist receptora za glukagonu sličan peptid-1

GLP 1 – glukagonu sličan peptid-1

HIF – čimbenik induciran hipoksijom (engl. hypoxia inducible factor)

HIF-PHI – inhibitori HIF-prolil hidrosilaze (engl. HIF-prolyl hydroxylase inhibitors)

Hb – hemoglobin

HbA1c – hemoglobin A1c

IM – infarkt miokarda

KBB – kronična bubrežna bolest

MET – metabolički ekvivalent

MR – mineralokortikoidni receptor

MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroid anti-inflammatory drugs)

PTH – paratireoidni hormon

RAAS – renin- angiotenzin- aldosteronski sustav

SGLT2 – kotransporter za natrij i glukozu 2

SPS - natrijev polistiren sulfonat

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ

I SAŽETAK

II SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. OPĆENITO O KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI	1
1.1.1. Definicija i dijagnostički kriteriji	1
1.1.2. Epidemiologija	1
1.1.3. Etiologija i patofiziologija	2
1.1.4. Klasifikacija	4
1.1.5. Klinička slika kronične bubrežne bolesti i njene komplikacije	6
1.1.6. Prognoza kronične bubrežne bolesti	8
2. DOSADAŠNJA TERAPIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI	9
2.1. Dijetetske mjere i promjene životnog stila	10
2.1.1. Unos proteina	10
2.1.2. Unos soli	11
2.1.3. Pušenje i fizička aktivnost	11
2.2. Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava	12
2.3. Kontrola glikemije u dijabetičara	14
2.3.1. Metformin i drugi antidijabetici	15
2.4. Kontrola dislipidemije	17
2.5. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti	19
2.5.1. Dijagnostika i praćenje	19
2.5.2. Metabolizam željeza i hepcidin	19
2.5.3. Liječenje anemije	19
3. NOVOSTI U LIJEČENJU KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI	20

3.1. Nove smjernice za liječenje arterijske hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti	20
3.2. Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu	21
3.2.1. Fiziologija kotransportera za natrij i glukozu	21
3.2.2. Mehanizam djelovanja inhibitora kotransportera za natrij i glukozu	22
3.2.3. Primjena inhibitora kotransportera za natrij i glukozu u kroničnoj bubrežnoj bolesti	23
3.3. Nesteroidni mineralokortikoidni antagonist – finerenon	24
3.3.1. Fiziologija mineralokortikoidnog receptora i njegovi ligandi	24
3.3.2. Aldosteron u kroničnoj bubrežnoj bolesti	25
3.3.3. Usporedba finerenona sa steroidnim antagonistima mineralokortikoidnih receptora	25
3.3.4. Učinci finerenona na renalne i kardiovaskularne ishode u kroničnoj bubrežnoj bolesti	26
3.4. Vezači kalija	27
3.4.1. Patiromer	28
3.4.2. Natrijev cirkonijev ciklosilikat	28
3.5. Inhibitori čimbenika induciranih hipoksijom - prolil hidroksilaze	29
3.5.1. Čimbenici inducirani hipoksijom - fiziologija i mehanizam djelovanja	29
3.5.2. Uloga čimbenika induciranih hipoksijom u anemiji	29
3.5.3. Mehanizam djelovanja inhibitora čimbenika induciranih hipoksijom - prolil hidroksilaze	30
3.5.4. Primjena čimbenika induciranih hipoksijom – prolil hidroksilaze u anemiji kronične bubrežne bolesti	30
4. ZAKLJUČAK	31
5. ZAHVALE	32
6. LITERATURA	33
7. ŽIVOTOPIS	42

SAŽETAK

Novosti u liječenju kronične bubrežne bolesti

Autor: Marija Hanžić

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja oštećenje bubrežne strukture ili funkcije prisutno dulje od 3 mjeseca. Globalna prevalencija KBB je sve veća, a smatra se kako će do 2040. godine ona biti 5. vodeći uzrok mortaliteta u svijetu. Takva očekivanja povezana su s porastom prevalencije šećerne bolesti tip 2 i arterijske hipertenzije – dvama vodećim uzrocima KBB. KBB dijelimo u 5 stadija od kojih je zadnji stadij terminalni, bubrežno zatajenje. Tada je nužno pristupiti nadomjesnom liječenju: dijalizi ili transplantaciji bubrega kao optimalnom rješenju. Reputacija KBB kao „tihog ubojice“ potkrijepljena je činjenicom kako se prvi simptomi obično pojavljuju tek u uznapredovalim fazama bolesti. Brojne komplikacije su posljedica KBB: poremećaji mineralokortikoidnog metabolizma, anemija, hiperkalemija, a najznačajnije i najopasnije komplikacije tiču se kardiovaskularnog sustava. Terapija KBB orijentirana je na usporavanje progresije bolesti, liječenje komplikacija i djelovanje na rizične čimbenike koji pogoršavaju kliničke ishode. Dosad su se koristili blokatori renin-angiotenzinskog sustava za regulaciju arterijske hipertenzije i kupiranje proteinurije, savjetovala promjena životnih navika poput prestanka pušenja, prilagodbe u prehrani, smanjenje tjelesne težine u pacijenata s pretilošću i izbjegavanje sedentarnog načina života, regulirala hiperglikemija u dijabetičara te izbjegavalo daljnje bubrežno oštećenje. Složenost u liječenju KBB očituje se u činjenici da je u terapiji potrebno istovremeno djelovanje na više čimbenika što iziskuje i dobro poznavanje patofiziologije KBB. Zabrinjavajuće spoznaje o porastu prevalencije i mortaliteta KBB te relativno uskom okviru od pojave prvih simptoma do bubrežnog zatajenja ponukale su medicinske stručnjake na intenzivnija istraživanja novijih mogućnosti u liječenju KBB. Sve je veća pojava novih dokaza o kvaliteti lijekova poput SGLT2 inhibitora, GLP-1 agonista, te novih antagonista mineralokortikoidnih receptora koji poboljšavaju kardiovaskularne i renalne ishode. Isto tako, pojava novih vezača kalija pruža novu mogućnost u liječenju hiperkalemije. Ovaj rad predstavlja nove spoznaje, ali pruža i osvrt na dosadašnja iskustva i saznanja o liječenju KBB.

Ključne riječi: finerenon, GLP-1 agonisti, kronična bubrežna bolest, patiromer, SGLT2 inhibitori

I SUMMARY

Novelties in the treatment of chronic kidney disease

Author: Marija Hanžić

Chronic kidney disease (CKD) is defined as a structural or functional renal impairment lasting more than 3 months. The global prevalence of CKD is increasing, and it is predicted to become the 5th leading cause of mortality in the world by the year 2040. Such expectations are in line with the increased prevalence of type 2 diabetes and arterial hypertension - two leading causes of CKD. CKD can be classified into five stages, based on the assessment of glomerular filtration rate, with the last stage being renal failure. At this point, renal replacement therapy becomes necessary. The reputation of CKD as a "silent killer" is supported by the fact that the first symptoms usually appear only in the advanced stages of the disease. Numerous complications are the result of CKD, including disorders of bone and mineral metabolism, anemia, hyperkalemia, as well as the most significant and dangerous complications related to the cardiovascular system. CKD therapy is focused on slowing the progression of the disease, treating complications and reducing risk factors that worsen clinical outcomes. Until recently, CKD treatment has been directed at renin-angiotensin system inhibitors, lifestyle changes such as smoking cessation, adjusting dietary habits, reducing weight in obese patients and avoiding sedentary lifestyle, regulating hyperglycemia in diabetic patients and avoiding further kidney damage. The complexity of CKD treatment is evident from the fact that simultaneous action is required to address several factors, which requires a good understanding of CKD pathophysiology. Disturbing findings related to the increase in CKD prevalence and mortality, as well as the relatively narrow timeframe from the onset of symptoms to kidney failure, have encouraged medical professionals to search for new possibilities in CKD treatment. There is an increasing amount of evidence about the effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and novel mineralocorticoid receptor antagonists in improving cardiovascular and renal outcomes in CKD patients. The emergence of new potassium binders provides a new opportunity in treatment of hyperkalemia. This paper presents new findings, but also provides an overview of previous experiences and knowledge related to CKD treatment.

Keywords: chronic kidney disease, finerenone, GLP-1 agonists, patiromer, SGLT2 inhibitors

1. UVOD

1.1. OPĆENITO O KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

1.1.1. Definicija i dijagnostički kriteriji

Kronična bubrežna bolest predstavlja oštećenje bubrežne funkcije ili strukture prisutno dulje od 3 mjeseca, a koje ima posljedice na zdravlje i kvalitetu života (1). U kriterije za dijagnozu KBB uključujemo sniženu glomerularnu filtraciju $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ili pak prisustvo jednog ili više biljega bubrežnog oštećenja neovisno o stupnju glomerularne filtracije koji uključuju: albuminuriju, poremećaje sedimenta urina, elektrolitske abnormalnosti i ostalu patologiju kao posljedicu tubularnih poremećaja, histologijom utvrđene bubrežne poremećaje, strukturne poremećaje utvrđene slikovnim metodama i stanje po transplantaciji bubrega. U dijagnostici KBB nam pomažu slikovne metode (ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca), histološka obrada i spomenute laboratorijske pretrage (1).

1.1.2. Epidemiologija

Smatra se da globalna prevalencija kronične bubrežne bolesti u svijetu iznosi 13.4 % (11.7 – 15.1 %) (2). Slična prevalencija zabilježena je i u Hrvatskoj – 12.7 % (3). Prema analizi „Globalno opterećenje bolešću“ zabilježeno je 697.5 milijuna osoba oboljelih od kronične bubrežne bolesti u 2017. godini u svijetu. Iste godine KBB bila je glavni uzrok smrti u čak 1.23 milijuna pacijenata, dok se dodatnih 1.36 milijuna smrtnih slučajeva može pripisati kardiovaskularnim bolestima koje su bile direktna komplikacija kronične bubrežne bolesti čineći je 12. vodećim uzrokom smrti u svijetu. O značajnosti kronične bubrežne bolesti govori i porast prevalencije i specifičnog mortaliteta u usporedbi s podacima iste analize iz 1990. godine. Od 1990. godine prevalencija KBB je porasla za 29.3 %, a mortalitet za 41.5 % (4). Osim zbog starenja i povećanja populacije, takav porast prevalencije može se svakako pripisati i porastu prevalencije šećerne bolesti tip 2 i arterijske hipertenzije – dvama vodećim uzrocima KBB. Očekuje se da će do 2040. kronična bubrežna bolest biti 5. vodeći uzrok mortaliteta u svijetu (5).

1.1.3. Etiologija i patofiziologija

Etiologija KBB je raznovrsna i multifaktorijalna te ponekad podležeći uzrok ostane i neotkriven osobito u osoba starije životne dobi. Međutim, nekoliko stanja se dovodi u direktnu svezu s nastankom KBB. Najčešći uzročni čimbenik za KBB je šećerna bolest tip 2. Procjenjuje se da će čak oko 40% pacijenata kojima je dijagnosticirana šećerna bolest razviti KBB (6). Zbog toga je važno takve pacijente redovito pratiti i kontrolirati im parametre bubrežne funkcije. Osim dijabetesa, drugi značajan uzrok KBB je arterijska hipertenzija. Pretpostavlja se da šećerna bolest i arterijska hipertenzija zajedno uzrokuju oko 70 % KBB (7). Osim ova dva glavna uzroka, uzroci KBB mogu biti i glomerulonefritisi, infekcije i lijekovi koji provociraju nastanak intersticijskog nefritisa (nesteroidni antireumatici, inhibitori protonske pumpe i sl.) i genetski poremećaji od kojih je najbitnije spomenuti policističnu bolest bubrega i Alportov sindrom (Tablica 1) (8).

Tablica 1. Glavni uzroci kronične bubrežne bolesti prilagođeno prema izvoru (7)

UZROK	POSTOTAK SLUČAJA KBB
<i>Diabetes mellitus</i>	44.9
<i>Tip 1</i>	3.9
<i>Tip 2</i>	41
<i>Arterijska hipertenzija</i>	27.2
<i>Glomerulonefritis</i>	8.2
<i>Kronični intersticijski nefritis ili opstrukcija</i>	3.6
<i>Nasljedna ili policistična bolest bubrega</i>	3.1
<i>Sekundarni glomerulonefritis ili vaskulitis</i>	2.1
<i>Neoplazme ili bolesti plazma stanica</i>	2.1
<i>Ostalo</i>	4.6
<i>Nepoznat ili nezabilježen uzrok</i>	5.2

Patofiziološke događaje koji prethode nastanku KBB možemo podijeliti na tri vrste: one povezane s oštećenjem krvnih žila, oštećenje glomerula te oštećenje bubrežnog tubulointersticija. Najčešće je oštećenje bubrežnih krvnih žila koje se može odvijati u obliku aterosklerotičnih oštećenja većih arterija, fibromuskularne displazije ili najčešće - nefroskleroze. Benigna nefroskleroza i glomeruloskleroza se pojavljuju u većine

osoba starijih od 40 godina. Smatra se da započinje otjecanjem plazme kroz intimu u manjim interlobularnim arterijama i u aferentnim arteriolama bubrega. Takvo otjecanje plazme praćeno je odlaganjem fibrina što posljedično suzuje krvne žile ili ih u nekim slučajevima potpuno začepljuje. Zbog nedostatka kolateralne cirkulacije u tim arterijama dolazi do ishemije i oštećenja određenog broja nefrona te zamjene bubrežnog tkiva vezivnim (9). Taj proces se amplificira ako ga predvode dijabetes ili arterijska hipertenzija (9).

Dosada su opisani brojni rizični čimbenici koji su povezani s razvojem KBB. Identifikacija tih čimbenika je veoma bitna jer otvara vrata mogućim probirima, ali i intervencijama gdje često na neke od njih možemo djelovati i potencijalno smanjiti rastuću prevalenciju KBB. Otprilike nakon 40. godine života, glomerularna filtracija i sposobnost nefrona za filtriranjem pada za oko 1 ml/min/1.73m² svake naredne godine (10,11). Iako se KBB može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, češće se razvija u osoba starije životne dobi. Progresija KBB je češća u osoba koje nisu bijele rase. Niski socioekonomski status, pušenje, niska porođajna masa i korištenje nekih nefrotoksičnih lijekova poput nesteroidnih antireumatika ili aminoglikozida precipitiraju nastanak KBB. Uz već navedenu šećernu bolest (DM) i arterijsku hipertenziju - pretilost, metabolički sindrom i dislipidemija su još neki od stanja koji povećavaju sklonost nastanku i progresiji KBB. Anamnestički podaci o akutnoj bubrežnoj ozljedi, učestalim mokraćnim infekcijama, bubrežnim kamencima, opstrukciji mokraćnog sustava i redukciji bubrežne mase također su povezani s razvojem KBB (12,13). Identificirani rizični čimbenici te činjenica da je KBB u ranim stadijima asimptomatska u gotovo 90 % slučajeva čini dobru podlogu za stvaranje programa probira koji bi detektirali osobe u početnoj fazi KBB i potencijalno spriječili ili usporili razvoj završnog stadija KBB kao i njene komplikacije. U svijetu već postoje neki oblici organiziranog probira (Velika Britanija, SAD, Kanada,...), no u RH još uvijek nemamo javnozdravstveni program probira za KBB. Presječno istraživanje iz Norveške gdje se provodio program probira nad pacijentima koji imaju dijagnosticiranu šećernu bolest, arterijsku hipertenziju i/ili su stariji od 55 godina jedno je od istraživanja tog tipa kojim se nastojala evaluirati uspješnost takvih programa. Rezultati su pokazali da se takvom strategijom samo 37 % populacije podvrglo testiranju, a ovakvim pristupom detektiralo se 93.2 % od svih slučajeva KBB (14). Kidney Early Evaluation Program (KEEP) je program probira KBB u SAD-u koji uzima u obzir odrasle osobe s DM, arterijskom

hipertenzijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom na DM, hipertenziju ili KBB (15). Preporučeni rizični čimbenici koji bi trebali biti uzeti u obzir prilikom probira pacijenata na KBB uz dijabetes, arterijsku hipertenziju i stariju životnu dob su i kardiovaskularne bolesti, urološke bolesti, rekurentne infekcije i kamenci mokraćnog sustava, sistemske autoimune bolesti, anamnestički podatak o korištenju nefrotoksičnih lijekova, visokorizične etničke skupine, pozitivna obiteljska anamneza na KBB, hematurija, anamneza maligne bolesti i kronične bolesti poput HIV-a i hepatitisa C (13).

1.1.4. Klasifikacija

Glomerularna filtracija ključni je pokazatelj ekskretorne funkcije bubrega. Predstavlja zbroj stopa filtracije svih funkcionalnih nefrona. Stvarna GFR se u ljudi ne može direktno izmjeriti već se određuje mjerenjem klirensa ili serumskih koncentracija filtracijskih markera – egzogenih poput inulina, iotalamata, ioheksola, etilendiamintetraoctene kiseline ili dietilentriamina pentacetata ili pak češće endogenih markera poput kreatinina ili cistatina C. Glomerularnu filtraciju najčešće procjenjujemo pomoću formule CKD EPI na bazi kreatinina i po potrebi cistatina C. $GFR = 142 \times \min(\text{serumski kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{serumski kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.2} \times 0,9938^{dob} \times \text{faktor spola}$ gdje je za žene: faktor spola = 1.012; alfa = - 0.241; kappa = 0.7. Za muškarce: faktor spola = 1; alfa = -0.302; kappa = 0.9 (16). Prihvaćena odsječna vrijednost za dijagnozu KBB je GFR 60 ml/min/1.73m² prisutna dulje od tri mjeseca. Bitno je napomenuti da GFR nije jedini kriterij pri dijagnozi te da pacijenti mogu imati KBB i uz normalne vrijednosti GFR. Na temelju vrijednosti glomerularne filtracije KBB stupnjujemo u 5 stadija (Tablica 2.) (1). Zadnji stadij bolesti s GFR < 15 ml/min/1.73m² naziva se i završnim ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti ili *engl. End Stage Renal Disease (ESRD)*. U tom trenutku dolazi do zatajivanja bubrežne funkcije i život pacijenta može biti ozbiljno ugrožen te se započinje s bubrežnim nadomjesnim liječenjem.

Tablica 2. Stupnjevi kronične bubrežne bolesti prilagođeno prema izvoru (1)

STUPANJ KBB	GFR (mL/min/1.73m ²)	Opis
G1	≥ 90	Normalno
G2	60 – 89	Blago sniženo
G3a	45 – 59	Blago do umjereno sniženo
G3b	30 – 44	Umjereno do teško sniženo
G4	15 – 29	Znatno sniženo
G5	< 15	Bubrežno zatajenje

Cistatin C je serumski protein male molekulske mase koji se mjeri u slučaju prisutnosti kliničkih stanja pri kojima je procjena GFR bazirana na serumskom kreatininu nedovoljno precizna i manje točna. Takva stanja koja utječu na stvaranje kreatinina (ekstremi mišićne mase i prehrana iznimno bogata proteinima ili pak izrazito mali unos bjelančevina), koja inhibiraju tubularnu sekreciju kreatinina (lijekovi poput trimetoprima i cimetidina) ili pak eliminiraju kreatinin ekstrarenalnim putem (bakterijska kreatininaza u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti) ometaju kvalitetnu procjenu GFR i preporučeno je koristiti cistatin C. Drugi slučaj u kojem je preporučeno koristiti cistatin C je kod odraslih osoba s GFR 45-59 ml/min/1.73m² koji nemaju drugih markera bubrežnog oštećenja te se traži potvrda KBB. Dodatno, cistatin C možemo koristiti i kad je točnost procijenjene GFR jako bitna kao npr. kod potencijalnih bubrežnih donora ili primjene kemoterapeutika koji se izlučuju bubregom. U takvim situacijama osim cistatina C možemo koristiti i klirens kreatinina i mjerenu GFR. Inače kod procjene glomerularne filtracije ne koristimo samu vrijednost cistatina C već se izmjereni cistatin C uvrštava u formulu $eGFR_{cis}/EGFR_{kreat-cis}$ (1).

Albuminurija označava patološki gubitak albumina urinom. Albumin je protein plazme koji se u malim količinama može naći u urinu zdravih osoba, ali njegova koncentracija u urinu je često povećana u pacijenata koji boluju od bubrežnih bolesti. Novije spoznaje daju prednost albuminu pred ukupnim proteinima u urinu jer je osjetljiviji i specifičniji marker glomerularne propusnosti te se viša albuminurija povezuje s neželjenim ishodima KBB poput bubrežnog zatajenja i kardiovaskularnih komplikacija. (17) Albuminurija je najraniji marker glomerularnog oštećenja te se pojavljuje ranije od sniženog GFR u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom. Kvantifikacija gubitka albumina mokraćom označava se kao AER (engl. *albumin excretion rate*) i označava

koncentraciju albumina izmjerenu u 24-satnom urinu. Vrijednost koja upućuje na dijagnozu KBB je AER ≥ 30 mg/24h prisutna dulje od tri mjeseca što je ekvivalent omjeru albumina i kreatinina iz jednokratnog uzorka mokraće (ACR) ≥ 30 mg/g ili ≥ 3 mg/mmol (1).

Tablica 3. Stupnjevanje albuminurije prilagođeno prema izvoru (1)

Stadij albuminurije	AER (mg/24h)	ACR (mg/g)	ACR (mg/mmol)	Opis
A1	< 30	< 30	< 3	Normalno do blago povišeno
A2	30 - 300	30 - 300	3 - 30	Umjereno povišeno
A3	> 300	> 300	> 30	Znatno povišeno

KBB se klasificira s obzirom na 1) uzrok (engl. *cause*); 2) vrijednost glomerularne filtracije; 3) stupanj albuminurije – CGA klasifikacija. Ova klasifikacija proizlazi iz potrebe za evaluacijom rizika za razvoj bubrežnog zatajenja, akutne bubrežne ozljede i drugih komplikacija (1).

1.1.5. Klinička slika kronične bubrežne bolesti i njene komplikacije

KBB je povezana s progresivnim gubitkom nefrona. Normalan broj nefrona po svakom bubregu iznosi otprilike jedan milijun. Koncentracije elektrolita i volumeni tjelesnih tekućina se mogu relativno normalno održavati sve dok broj funkcionalnih nefrona ne padne ispod 20 do 25 % normalnog broja (9). Iz tog se razloga teži klinički simptomi ne pojavljuju sve do trećeg ili čak i viših stadija bolesti pa je opravdano reći kako je KBB „tihu ubojicu“. Bogati spektar funkcija bubrega obuhvaća ekskreciju produkata metabolizma, homeostazu vode, acidobaznog statusa i elektrolita, eritropoezu, sintezu vitamina D i održavanje koštano-mineralne ravnoteže te regulaciju krvnog tlaka. Sukladno tome smanjenjem bubrežne funkcije očekivana je raznovrsna simptomatologija koja premošćuje granice jednog organa.

Već u inicijalnim stadijima KBB dolazi do retencije dušičnih spojeva koji su produkt metabolizma što se naziva azotemijom.

Istovremeni uzrok i posljedica KBB je arterijska hipertenzija. Prevalencija KBB u pacijenata s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom iznosi oko 26 % (18). Procjenjuje se da oko 36% pacijenata u prvom stadiju KBB ima arterijsku hipertenziju, a taj postotak se penje do značajnih 84% u pacijenata stadija 4 i 5 KBB (19). Nastaje kao produkt patofizioloških čimbenika koji djeluju na različitim razinama: retenciji tekućine i soli, poremećaju u aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), aktivaciji simpatičkog živčanog sustava i endotelnoj disfunkciji. Novije spoznaje povezuju i dodatne čimbenike poput perzistentne upale i reakcije imunološkog sustava, „arterijske krutosti“ i metaboličkih produkata crijevne mikrobiote (20).

Progresijom bolesti mogu se pojaviti simptomi vezani uz elektrolitski disbalans te volumno opterećenje uslijed smanjenja volumena diureze.

Smanjena mogućnost ekskrecije fosfata aktivira fibroblastni faktor rasta 23 (FGF23) iz osteocita i stimulira paratireoidnu žlijezdu na otpuštanje paratireoidnog hormona (PTH). Privremeno, FGF23 i PTH kompenziraju nedostatak ekskrecije. Istovremeno nemogućnost pretvorbe 25-hidroksivitamina D u njegov aktivni oblik 1,25-dihidroksivitamin D remeti apsorpciju još jednog minerala bitnog za metabolizam kostiju iz probavnog sustava – kalcija. Snižene vrijednosti kalcija u serumu (hipokalcijemija) također stimuliraju otpuštanje PTH te u konačnici pacijenti s KBB razvijaju sekundarni hiperparatireoidizam. To dovodi do renalne osteodistrofije i povećanog rizika za nastanak fraktura. Istodobno kalcijev fosfat se odlaže u drugim tkivima u organizmu, prvenstveno krvnim žilama, što znatno pridonosi razvoju kardiovaskularnih komplikacija (21).

Reperkucije na hematološki sustav očituju se u nedostatku eritropoetina, smanjenog životnog vijeka eritrocita, toksičnom učinku uremije na prekursorske stanice koštane srži pa i nedostataka željeza. To dovodi do anemije ili sklonosti krvarenju te tipičnim simptomima poput umora, bljedoće kože i sluznica, slabosti, zaduhe, tahikardije i slično (21).

Zbog smanjene sekrecije amonijevih i fosfatnih iona te neadekvatnog stvaranja i reapsorpcije bikarbonata iz tubularnog sustava bubrega dolazi do nesrazmjera između količine kiseline, svakodnevnog produkta metabolizma i snage puferskog sustava. Takav nesklad dovodi do metaboličke acidoze koja posljedično potpomaže

hiperkalijemiju što pak može dovesti do aritmija, smetnji provođenja i promjena u elektrokardiogramu te mišićne slabosti (21).

Osim navedenih, opisani su i simptomi živčanog sustava poput pada kognitivne funkcije, periferne i autonomne neuropatije i promjene raspoloženja. U osoba s kroničnom bubrežnom bolešću javljaju se i seksualna disfunkcija, smanjena plodnost, pad stanične i humoralne imunosti i posljedična sklonost infekcijama i tumorima, suhoća kože i/ili pruritus, te gastrointestinalni simptomi poput mučnine, anoreksije ili pak krvarenja iz ulkusa ili angiodisplazija. Važno je napomenuti da KBB čak i u završnim stadijima, agresivnog i destruktivnog karaktera, može biti bezbolna. Akutna bubrežna ozljeda također je jedna od mogućih komplikacija KBB i predstavlja naglo pogoršanje od ranije deprimirane bubrežne funkcije.

Pacijenti s KBB češće razvijaju kardiovaskularne komplikacije nego što ulaze u završnu fazu KBB. Smrtnost osoba s KBB nakon akutnog infarkta miokarda (IM) je veća nego u osoba bez KBB. Isto tako su pod većim rizikom za rekurentne IM, srčano zatajenje i naglu srčanu smrt. Albuminurija i snižen GFR imaju sinergistički učinak u povećanju rizika za kardiovaskularni mortalitet (17,22).

1.1.6. Prognoza kronične bubrežne bolesti

Prognoza pacijenata s KBB određuje se na temelju uzroka, stupnja albuminurije i GFR. Radi lakše vizualizacije stvorena je „toplinska mapa“ koja stratificira bolesnike ovisno o riziku napredovanja bubrežne bolesti i raspoređuje pacijente s izrazito povećanim rizikom u crvena polja; povećanim rizikom u narančasta; umjerenim u žuta; i niskim u zelena polja (1) (Slika 1.).

		Stupanj albuminurije		
		A1	A2	A3
Stupanj glomerularne filtracije	G1			
	G2			
	G3a			
	G3b			
	G4			
	G5			

Slika 1. Prognoza kronične bubrežne bolesti prema kategorijama glomerularne filtracije i albuminurije. Prilagođeno prema izvoru (1)

2. DOSADAŠNJA TERAPIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Terapija KBB je temeljena na liječenju i usporavanju razvoja komplikacija, progresije KBB i razvoja ESRD. U podmaklim stadijima bolesti nužno je pristupiti postupcima nadomještanja bubrežne funkcije – dijalizi i optimalno, ukoliko je moguće, transplantaciji bubrega. Prema izvještaju za 2020. godinu Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije uz napomenu da manjkaju podaci iz pojedinih dijaliznih centara, apsolutni broj incidentnih bolesnika koji su započeli s nadomještanjem bubrežne funkcije u Hrvatskoj bio je 376, a apsolutni broj prevalentnih bolesnika bio je 2027 (23). Stopa bubrežnih transplantacija u 2021. godini bila je 30.2 na milijun stanovnika, dok je prije pandemije taj broj bio i veći i iznosio je 32.9 na milijun stanovnika 2019. godine (24). Dijaliza je vrsta nadomjesnog liječenja čiji je cilj zamijeniti funkciju bubrega u uklanjanju otpadnih tvari i suviška tekućine koje bi inače zdrava osoba izmokrila. Pristupa joj se kao krajnjoj liniji liječenja u osoba s renalnom insuficijencijom kada konzervativno zbrinjavanje bubrežne bolesti i njezinih komplikacija više nije moguće. Prosječno trajanje postupka dijalize je između tri do četiri sata, a obično se obavlja 2 - 3 puta tjedno. Dijaliza je skup postupak čija cijena u

RH iznosi između 13 333 i 18 666 € godišnje (25). Omogućava bolesniku život, no ne i optimalnu kvalitetu. Raspon unutar kojeg se kreće cijena same transplantacije bubrega u RH iznosi između 3 860 i 56 000 € (25). Dijaliza i transplantacija bubrega predstavljaju veliko opterećenje za pacijenta, ali i za zdravstveni sustav. Kako bi što dulje odgodili potrebu za dijalizom i/ili transplantacijom, liječenje se prije svega usmjerava na djelovanje na čimbenike koji vode ka progresiji bolesti i razvoju njenih komplikacija.

Osnove usporavanja napredovanja KBB do nedavno temeljile su se na dijetetskim mjerama (redukciji unosa proteina i smanjenju unosa kuhinjske soli) i promjeni životnih navika (fizičkoj aktivnosti i doseganju idealne tjelesne mase, prestanku pušenja), kontroli arterijskog tlaka i proteinurije inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatorima angiotenskijskih receptora, preveniranju akutnog bubrežnog oštećenja pri interkurentnoj bolesti ili u slučaju pretraga ili postupaka s rizikom njegova nastanka, kontroli glikemije u dijabetičara te liječenju dislipidemije radi snižavanja kardiovaskularnog rizika. Liječenje komplikacija KBB uključivalo je liječenje anemije, poremećaja mineralo-koštanog metabolizma, acidoze i kupiranja hiperkalemije dostupnim agensima.

2.1. Dijetetske mjere i promjene životnog stila

2.1.1. Unos proteina

Visok unos proteina dovodi do potrebe za povećanim izlučivanjem dušikovih otpadnih produkata porijeklom iz proteina, do povećanja intraglomerularnog tlaka i posljedične glomerularne hiperfiltracije što može ubrzati progresiju KBB i longitudinalno dovesti do pada u GFR (26,27). U pacijenata s KBB, izuzev pedijatrijske populacije, preporuča se reducirani unos proteina prehranom. U svih odraslih KBB bolesnika sklonih progresiji, bez obzira na stadij, unos proteina ne bi trebao biti veći od 1.3 g/kg/danu. Pacijentima koji su uz KBB istovremeno i dijabetičari ili nedijabetičari s GFR < 30 ml/min/1.73m² sugerira se smanjenje unosa proteina < 0.8 g/kg/danu uz adekvatnu edukaciju (1,28). Neke studije istražuju mogućnost prehrane s vrlo malo proteina s dnevnim unosom proteina od 0.3 – 0.4 g/kg/dan te smanjenim unosom soli i fosfata. Takva prehrana

zahtijeva konzumaciju suplemenata esencijalnih aminokiselina i ketoanalogi. U pogledu usporavanja progresije KBB i osobito u smanjenju rizika od nastanka metaboličke acidoze pruža obećavajuće rezultate (29). Prednosti takve prehrane podrazumijevaju smanjenje nakupljanja metaboličkih otpadnih produkata. Međutim, uloga takve redukcije još je uvijek donekle upitna. Takvo smanjenje proteina u prehrani dovodi do gubitka mišićne mase i malnutricije što je osobito izraženo u starijih pacijenata, a uznapredovala KBB je povezana sa „sindromom proteinsko-energetskog gubitka“ (engl. *protein-energy wasting syndrome*) koji je direktno povezan s morbiditetom i mortalitetom (30). Zbog složenosti u etiologiji i liječenju, potreban je integrirani i individualizirani pristup uz kvalitetnu edukaciju pacijenata.

2.1.2. Unos soli

U normalnim uvjetima unos soli privremeno povisuje plazmatsku koncentraciju natrija. To dovodi do pomaka tekućine iz stanica u ekstracelularni prostor te istovremeno aktivacije centra za žeđ i sekrecije antidiuretskog hormona što vraća plazmatsku koncentraciju natrija u normalni raspon. Unos soli također suprimira RAAS i posljedično tubularnu reapsorpciju natrija što zaokružuje homeostazu soli i vode (31). Kod pacijenata s KBB, usprkos povećanju ekstracelularnog volumena, nema adekvatne supresije RAAS koji je u KBB neprimjereno aktiviran, što ima za posljedicu vazokonstrikciju i retenciju soli. Takav patomehanizam prethodi povišenjima arterijskog tlaka u KBB i donekle objašnjava povećanu osjetljivost arterijskog tlaka na unos soli (engl. *salt sensitivity*) u pacijenata s KBB (20,31). Povišen unos soli povezan je s pogoršanjem albuminurije i smanjenjem GFR. Preporuča se smanjiti unos natrija < 90 mmol odnosno < 2 g po danu (< 5 g soli (NaCl)) (1,28).

2.1.3. Pušenje i fizička aktivnost

Štetni utjecaji konzumacije duhanskih proizvoda dobro su poznati. Pušenje je rizični čimbenik za razvoj KBB, ali i širokog spektra bolesti gotovo svih organskih sustava (32). Potrebno je savjetovati sve pacijente s KBB da prestanu s konzumacijom duhanskih proizvoda i pomoći im u tom nastojanju.

Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije globalna standardizirana prevalencija nedovoljne fizičke aktivnosti iznosi 27.5 % (28). U pacijenata s KBB, ali i u ostatku populacije, nedovoljna fizička aktivnost povezana je s većim rizikom od

razvoja aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i višim mortalitetom (33). Preporuka je savjetovati pacijente s KBB o obavljanju fizičke aktivnosti srednjeg intenziteta od barem 150 minuta kumulativnog trajanja po tjednu ili prilagoditi očekivanja sukladno kardiovaskularnoj toleranciji i utreniranosti (1,28). Metabolički ekvivalent (MET) je jedinica koja predstavlja omjer utrošene energije prilikom obavljanja fizičke aktivnosti i potrošnju energije u mirovanju (34). Fizičke aktivnosti srednjeg intenziteta podrazumijevaju aktivnosti s 3.0 – 5.9 MET, a primjer su brzo hodanje, bicikliranje, lagano plivanje. Pacijentima koji nisu u mogućnosti zadovoljiti preporuke potrebno je individualizirati i prilagoditi načine vježbanja i očekivanje trajanja istih.

Svim bolesnicima s KBB savjetuje se dosegnuti zdravu tjelesnu masu s indeksom tjelesne mase od 20 do 25 (1).

2.2. Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Angiotenzin konvertirajući enzim hidrolizira angiotenzin I u angiotenzin II i inaktivira aktivni bradikinin, potentan vazodilatator. Angiotenzin II uzrokuje vazokonstrikciju, stimulira sintezu i otpuštanje aldosterona, stimulira otpuštanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde, smanjuje bubrežnu ekskreciju soli i vode i stimulira hipertrofiju vaskularnog mišićja, a ujedno je i važan medijator upale (35). Lijekovi koji inhibiraju ACE učinkovito snižavaju tlak inhibicijom RAAS, ali i stimulacijom kalikrein-kininskog sustava. Antihipertenzivno djelovanje postiže se smanjenjem perifernog otpora bez mijenjanja minutnog volumena, frekvencije srca i refleksne aktivacije simpatikusa. U pacijenata s KBB osim sustavnog učinka na tlak, umanjuju proteinuriju i stabiliziraju funkciju bubrega zbog poboljšanja bubrežne hemodinamike i smanjenog otpora u eferentnim arteriolama glomerula. Iz tog razloga osobito su korisni, posebno u pacijenata s dijabetesom i proteinurijom (36). Prvi su izbor u liječenju KBB i sudjeluju u prevenciji kardiovaskularne smrti, nepovoljnih renalnih događaja i ukupne smrtnosti u pacijenata s KBB (37). Neki od predstavnika te skupine su enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandolapril i ostali.

Dva su dobro opisana receptora za angiotenzin II od kojih je ključan receptor tipa 1 (AT1). Aktivacija AT1 rezultira povišenim arterijskim tlakom zbog kontrakcije vaskularnog glatkog mišićja, povišenog sistemskog perifernog otpora, povećane

simpatičke aktivnosti i zadržavanja tekućine zbog povećane reapsorpcije natrija (38). Blokatori receptora za angiotenzin II (ARB) selektivnije djeluju na angiotenzin II od ACE inhibitora jer, osim ACE, postoje i drugi enzimi koji mogu pridonijeti nastanku angiotenzina II. Istovremeno ARB-ovi nemaju učinak na inaktivaciju bradikininina. Predstavnici iz te skupine su losartan, valsartan, olmesartan, telmisartan itd (36).

Općenito, terapija ARB se dobro podnosi i ima relativnu nisku pojavnost nuspojava. Neke od njih su vrtoglavica, glavobolja, opća slabost, hipotenzija i hiperkalemija. Zabilježene su i nuspojave istovjetne kao i prilikom korištenja ACE inhibitora (suhi kašalj, angioedem), ali su one u ovom slučaju znatno rjeđe (38). Obje ove skupine lijekova mogu dovesti do blažeg porasta serumskog kreatinina zbog svog hemodinamskog efekta. Prilikom korištenja ACE inhibitora moguće nuspojave su suhi kašalj kao vjerojatna posljedica porasta vazoaktivnih peptida poput bradikininina i tvari P, hiperkalijemija, angioedem, anemija i hipotenzija (35). Neke od tih nuspojava mogu predstavljati određene izazove u liječenju jer su istovjetne s pojedinim komplikacijama KBB. ARB i ACE inhibitori su teratogeni i ne preporuča ih se koristiti u prvom tromjesečju, a kontraindicirani su za vrijeme drugog i trećeg trimestra trudnoće zbog fetotoksičnosti i neonatalne toksičnosti. Prilikom uvođenja u terapiju potrebno je savjetovati žene generativne dobi o korištenju kontracepcije (35).

Preporuka je koristiti navedene lijekove u svih hipertoničara s KBB te u pacijenata s AER > 300 mg/24h, a u dijabetičkih pacijenata s AER 30-300 mg/24 h (1,28). Preporučuje se liječiti maksimalnom dopuštenom dozom koju pacijent može tolerirati. Kombinacija ARB i ACE inhibitora se ne preporučuje. Vrijednosti krvnog tlaka, serumskog kreatinina i koncentracije kalija u krvi kontroliraju se 2 – 4 tjedna nakon uvođenja u terapiju ili promjene u doziranju lijeka. U slučaju porasta vrijednosti serumskog kreatinina nakon 4 tjedna od uvođenja ACE inhibitora ili ARB u terapiju za više od 30 % potrebna je reevaluacija plana liječenja (1,28). Najčešći uzrok ovakvog porasta serumskog kreatinina je smanjeni efektivni volumen krvi koji se često viđa u pacijenata koji su istovremeno liječeni diureticima, kod smanjenog srčanog minutnog volumena u srčanom zatajenju i pri istovremenoj primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Također se takav porast serumskog kreatinina nakon uvođenja ACE inhibitora ili ARB može pojaviti u pacijenata s bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije solitarnog bubrega. Prije ukidanja ACE inhibitora ili ARB potrebno je razmotriti navedene čimbenike (ukidanje ili zamjena NSAID-a i/ili diuretika,

nadoknada volumena) i po sumnji na bilateralnu stenozu renalnih arterija posegnuti za slikovnim dijagnostičkim metodama (1,28).

2.3. Kontrola glikemije u dijabetičara

Mjerenje hemoglobina A1c (HbA1c) je standard praćenja dijabetičkih pacijenata. Termin produkti uznapredovale glikacije, tzv. AGE od engl. *advanced glycation end-products*, označava proteine i molekularne strukture koji su zbog hiperglikemije trajno glikirani. HbA1c je produkt uznapredovale glikacije hemoglobina koji služi kao dugotrajni biomarker i pokazuje prosječno stanje glikemije za vrijeme života eritrocita, zadnjih 90 dana (39). KBB prate oksidativni stres, metabolička acidoza i upalno stanje koji mogu ubrzati i poticati stvaranje produkata uznapredovale glikacije, uz već postojeću hiperglikemiju. Istovremeno, životni vijek eritrocita smanjen je u KBB što može dovesti do manje korelacije HbA1c s glikemijom i prikazati njegove vrijednosti nižim nego što bi one bile u stvarnosti. Iz toga se zaključuje da što su pacijenti u višem stadiju bubrežne bolesti ili ovisni o dijalizi, manja je pouzdanost markera (28). Pokušaji za pronalaskom adekvatne alternative su zasad neuspješni. Glikirani albumin i fruktozamin su bili jedni od potencijalnih zamjena koji nisu pokazali bolju pouzdanost od HbA1c zbog često prisutne hipoalbuminemije (28). Mjerenje HbA1c preporuča se dva puta godišnje u svih dijabetičara s KBB s dobrom kontrolom glikemije ili četiri puta ako je došlo do promjena u terapiji ili nije postignuta ciljna vrijednost. U pacijenata u kojih je očekivana diskordantnost između vrijednosti HbA1c i glikemije (pacijenti ovisni o dijalizi, viši stadij KBB) ili u pacijenata koji su zbog terapije (inzulin, derivati sulfonilureje, meglitinidi) pod većim rizikom razvoja hipoglikemije preporuča se kontinuirano mjerenje glukoze ili samomjerenje (28). Ciljne vrijednosti HbA1c potrebno je individualizirati u dijabetičkih pacijenata s KBB. Pokazalo se da vrijednost HbA1c od oko 7% smanjuje rizik mikrovaskularnih komplikacija. Prag za održavanje HbA1c pomiče se prema nižim vrijednostima (<6.5 ili <7 %) što je pacijent u nižim stadijima bolesti, ima manje makrovaskularnih komplikacija i komorbiditeta, očekivano je dulje preživljenje, ukoliko u terapiji koristi lijekove s manjim rizikom za nastanak hipoglikemije te ima svijest i resurse za kontrolu i upravljanjem iste. S druge strane u pacijenata s multiplim komorbiditetima, kraćim očekivanim trajanjem života i rizikom od hipoglikemije teži se višim vrijednostima (<8%) (28). Uz promjene životnih navika koje

su navedene ranije (smanjen unos soli i proteina, fizička aktivnost, prestanak pušenja) prva linija liječenja šećerne bolesti tip 2 s kroničnom bubrežnom bolešću jesu metformin i inhibitori kotransportera 2 za natrij i glukozu (SGLT2). U sljedećem koraku dodaju se agonisti receptora za glukagonu sličan peptid-1 (28).

2.3.1. Metformin i drugi antidijabetici

Metformin je strukturni bigvanid čiji je primarni učinak smanjenje proizvodnje glukoze u jetri preko aktivacije protein kinaze koju aktivira adenzin monofosfat. Isto tako smanjuje glukoneogenezu u bubregu, stimulira glikolizu u tkivima, usporava apsorpciju glukoze u gastrointestinalnom sustavu. Ne metabolizira se te se eliminira bubrezima u aktivnom obliku. Učinak terapije bigvanidima ne ovisi o funkciji beta stanica gušterače te praktično nema rizika za nastanak hipoglikemije. Nuspojave su najčešće vezane uz probavni sustav (povraćanje, mučnina, proljev, anoreksija) te su najčešće prolazne te smanjena apsorpcija vitamina B₁₂ zbog čega se u pacijenata koji uzimaju metformin dulje od 4 godine, jednom godišnje preporuča mjeriti serumsku razinu vitamina (36). U KBB potrebno je smanjiti dozu ako se primjenjuje u pacijenata s eGFR < 45 ml/min/1.73m², a ukinuti iz terapije ako je eGFR < 30 ml/min/1.73m² (28).

U osobe s KBB i šećernom bolešću tipa 2 uz metformin se svakako uvodi i lijek iz skupine SGLT2 inhibitora o kojem će biti više govora u drugom dijelu rada. Ukoliko glikemija nije adekvatno kontrolirana uz ova dva lijeka pojedincu s dijabetesom i KBB uključuje se i treća skupina antidijabetika - agonist receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1 RA). Ovi lijekovi simuliraju efekt glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1). GLP-1 je inkretin - probavni hormon koji snižava vrijednosti glukoze u krvi, a otpušta se iz enteroendokrinih stanica crijeva nakon ingestije glukoze ili drugih nutrijenata. U fiziološkim uvjetima nakon unosa hrane dva su vrška u sekreciji GLP-1. Prvi vršak događa se već nakon 15 min od ingestije nutrijenata prije nego što nutrijenti uopće stignu do enteroendokrinih L stanica. Smatra se da poticaj za sekreciju GLP-1 enteroendokrine stanice pribavljaju preko neuroendokrine petlje u kojoj nutrijenti u želucu i proksimalnom dijelu tankog crijeva isprva stimuliraju otpuštanje hormona poput gastrinog inhibitornog peptida i peptida koji otpušta gastrin, a oni preko vagalnih i enteričnih neuralnih sveza stimuliraju enteroendokrine stanice na sekreciju GLP1. Drugi vršak u sekreciji je veći i kasniji. Događa se prilikom direktnog kontakta nutrijenata s enteroendokrinim stanicama (40). Učinci GLP-1 posredovani su njegovim

vezanjem na GLP1 receptor. GLP-1 receptor je spregnut s G proteinom, a njegova ekspresija prisutna je na periferiji (želudac, gušterača, tanko i debelo crijevo, adipozno tkivo, enterični živčani sustav), ali i u mozgu (jezgre hipotalamusa, hipokampus, korteksa i moždano deblo). Nakon sekrecije, GLP-1 difundira u laminu propriju i ulazi u limfni sustav ili kapilare gdje biva razgrađen preko dipeptidil peptidaze IV. Glavni učinci GLP-1 su stimulacija otpuštanja inzulina iz beta-stanica gušterače i inhibicija otpuštanja glukagona iz alfa stanica. Također, usporava pražnjenje želuca i smanjuje apetit. Učinci GLP-1 vjerojatno su posredovani njegovim perifernim i centralnim djelovanjem (40). Agonisti receptora za GLP-1 su semaglutid, liraglutid, liksisenatid, eksenatid, albiglutid, dulaglutid i efpeglenatid. Od navedenih lijekova jedino je semaglutid dostupan u oralnom obliku dok se ostali primjenjuju supkutano. Indicirani su za liječenje DM2, a semaglutid i liraglutid i za liječenje pretilosti.

GLP-1 RA bili su uključeni u studije s kardiovaskularnim ishodima te je za liraglutid, semaglutid (injektabilni oblik lijeka), albiglutid, dulaglutid i efpeglenatid dokazana statistički značajna redukcija velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja u odnosu na placebo. Eksenatid i liksisenatid nisu pokazali kardiovaskularne benefite (EXSCEL, ELIXA) (41,42), no usprkos tome nisu štetili pacijentima čime je potvrđena sigurnost u korištenju ovih lijekova. Ovakvi rezultati mogući su ishod samog dizajna studije, visokog „drop outa“ u studiji i molekularne strukture samih lijekova i njihovog poluživota. Do pojave jačih dokaza, pri niskim vrijednostima eGFR oni se ne preporučuju te se prednost daje drugim lijekovima iste skupine.

U sklopu studija kardiovaskularne sigurnosti evaluirani su kao sekundarni ishodi i renalni ishodi pri čemu se pojedini lijekovi iz ove skupine doveli do sniženja albuminurije i usporavanja pada eGFR što se nije moglo u potpunosti objasniti regulacijom glikemije i arterijske hipertenzije. Recentno je objavljena meta analiza 8 istraživanja GLP-1 RA (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6 i AMPLITUDE-O) koja je ukupno uključila 60 080 ispitanika i evaluirala združene kardiovaskularne i bubrežne ishode u pojedinaca s DM2 uključujući i one s KBB. Meta analiza je pokazala da u komparaciji s placeboom GLP-1 RA snižavaju rizik za kardiovaskularnu smrtnost, moždani udar, infark miokarda, ukupnu smrtnost te hospitalizacije zbog srčanog popuštanja (43). Nadalje, pokazano je da terapija dugodjelujućim GLP-1RA smanjuje rizik od nepovoljnog kompozitnog renalnog ishoda koji uključuje pogoršanje albuminurije, pad u eGFR ili porast

serumskog kreatinina, progresiju do ESRD i smrt od renalnih uzroka za 21%, dominantno na račun redukcije albuminurije (43) (44). GLP-1RA dakle pokazuju slične benefite kao i SGLT2 inhibitori. Obje skupine lijekova smanjuju rizik od razvoja velikih kardiovaskularnih događaja, ali GLP-1RA mogu biti bolji izbor u aterosklerotičnoj kardiovaskularnoj bolesti i zasada se primjenjuju samo u pacijenata s DM2, dok SGLT2 inhibitori su preferirani u smanjenju rizika od srčanog zatajenja i progresije KBB neovisno o šećernoj bolesti.

Nuspojave GLP-1RA su gastrointestinalne smetnje koje su ovisne o dozi (mučnina, povraćanje, proljev), reakcije na mjestu uboda i tahikardija (45). Da bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave preporučeno je početi manjom dozom koja se polagano titrira prema višim vrijednostima. Ne preporuča se koristiti zajedno s inhibitorima dipeptidil peptidaze. Rizik od hipoglikemije prilikom korištenja ovih lijekova je mali, ali se on povisuje ako se koriste u kombinaciji s lijekovima poput derivata sulfonilureje ili inzulina. U tom slučaju potrebno je smanjiti i prilagoditi dozu sulfonilureje i/ili inzulina. Kontraindicirani su u pacijenata koji imaju anamnestički podatak o medularnom karcinomu štitnjače kao i u pacijenata s multiplom endokrinom neoplazijom 2 (28).

2.4. Kontrola dislipidemije

KBB je često povezana s dislipidemijom koja se sastoji od povišenih vrijednosti triglicerida i smanjenim vrijednostima HDL kolesterola u serumu. Vrijednosti LDL kolesterola mogu biti u normalnom rasponu ili čak smanjene. Usprkos normalnim vrijednostima LDL-a, u višim stadijima KBB, LDL čestice pod procesom oksidacije budu modificirane te postaju manje, gušće i sklonije aterogenezi. Isto tako povećane su koncentracije apolipoproteina B, lipoproteina A te IDL i VLDL kolesterola (46). Progresijom KBB pogoršava se i dislipidemija. Prema NHANES istraživanju prevalencija dislipidemije u stadiju 1 KBB iznosila je 45.5 % dok je u 4. stadiju KBB ona bila 67.8 % (47). Zbog velike korelacije između dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti te lošijih kliničkih ishoda u pacijenata s KBB i nereguliranom dislipidemijom nužna je redovita kontrola i evaluacija lipidnog profila te adekvatna terapija.

2.4.1.1. Statini

Statini su već dobro poznata skupina lijekova s pleiotrofnim učincima koji selektivno inhibiraju hidrosimetilglutaril koenzim A reduktazu, ključan enzim u sintezi kolesterola. Imaju antiupalne, antioksidativne, antiproliferativne i imunomodulatorne učinke. Stabiliziraju već postojeće plakove i sprečavaju daljnju agregaciju trombocita (48). Zbog svega navedenog, korisni su u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih komplikacija (49). Iako vrlo korisni lijekovi u sprečavanju kardiovaskularnih komplikacija i snižavanju mortaliteta u KBB i transplantiranih bolesnika, nisu pokazali iste učinke u pacijenata ovisnima o dijalizi. (50) Preporuča ih se koristiti u svih pacijenata s KBB koji nisu ovisni o dijalizi u sklopu sekundarne prevencije te u sklopu primarne prevencije u osoba s povišenim vrijednostima LDL kolesterola u odnosu na svoj procijenjeni kardiovaskularni rizik, a načelno sve osobe s $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ imaju visoki ili vrlo visoki kardiovaskularni rizik (51). Generalno se terapija statinima ne uvodi u osoba na dijalizi jer nema potkrepljujućih dokaza o njihovom povoljnom učinku u ovih bolesnika, ali ako je lijek prethodno uveden tada se terapija statinom može nastaviti. Nuspojave statina uključuju mialgiju, mioopatiju, miozitis, mionekrozu i kliničku rabdomiolizu te hepatotoksičnost. Prema AHA/ACC smjernicama statini se kategoriziraju u tri skupine: visoko djelotvorni (LDL kolesterol smanjuju za $> 50 \%$) poput atorvastatina u višim dozama i rosuvastatina, srednje djelotvorni (smanjuju LDL za 30% - 49%) poput atorvastatina i rosuvastatina u manjim dozama, fluvastatina i simvastatina u višim dozama, te nisko djelotvorni (smanjuju LDL za $< 30 \%$) poput simvastatina i fluvastatina u manjim dozama (52).

2.4.1.2. Ezetimib

Ezetimib je lijek koji se nakon statina najčešće koristi za snižavanje kolesterola i kontrolu dislipidemije. Uspješno snižava vrijednosti LDL kolesterola za $13 - 20 \%$ (53). Njegov mehanizam djelovanja je gastrointestinalna inhibicija apsorpcije kolesterola. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom. SHARP studija pokazala je da je u pacijenata s KBB kod kojih je ordinirana kombinirana terapija simvastatinom i ezetimibom smanjen rizik od nastanka velikih atelosklerotskih neželjenih događaja (54). Prema smjernicama ezetimib se preporuča u pacijenata s koji uz maksimalnu dozu statina nisu dosegli ciljane vrijednosti LDL kolesterola (51).

2.5. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

2.5.1. Dijagnostika i praćenje

Dijagnoza anemije postavlja se mjerenjem vrijednosti hemoglobina (Hb) čiji iznos mora biti < 130 g/l za muškarce ili < 120 g/l za žene. Učestalost mjerenja hemoglobina razlikuje se s obzirom na stupnjevanje bubrežne bolesti. Pacijenti koji prethodno nisu imali dijagnosticiranu anemiju s $\text{GFR} > 60$ ml/min/1.73m² preporuča se pratiti po potrebi, one s $\text{GFR} 30 - 59$ ml/min/1.73m² barem jednom godišnje, dok one s $\text{GFR} < 30$ ml/min/1.73m² barem dva puta godišnje. Pacijenti koji su stadija 5, i uz to na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi preporuča se pratiti svaka 3 mjeseca. Pacijenti kojima je već dijagnosticirana anemija prate se češće: KBB 3-5 i KBB 5 na peritonejskoj dijalizi barem svaka 3 mjeseca, a pacijenti s KBB na hemodijalizi svakih mjesec dana (55).

2.5.2. Metabolizam željeza i hepcidin

Metabolizam željeza uglavnom regulira peptidni hormon hepcidin kojeg proizvodi jetra. On se veže na stanični transmembranski protein feroportin koji se nalazi na bazalnoj membrani hepatocita, enterocita i retikuloendotelnih stanica. Kompleks hepcidin-feroportin dovodi do internalizacije feroportina i njegove degradacije unutar stanice. Na taj način hepcidin regulira razinu i transport željeza u krvi. Hepcidin se filtrira i metabolizira u bubregu, a njegove vrijednosti su povišene u KBB uslijed smanjene sposobnosti bubrega za filtracijom, povećane razine upalnih citokina i smanjene razine eritropoetina. Skraćeni životni vijek eritrocita, podležeće upalno stanje i poremećeni metabolizam željeza posreduju nastanku anemije bubrežne bolesti (56).

2.5.3. Liječenje anemije

Osnova liječenja je nadomjesna terapija željezom i preparati koji stimuliraju eritropoezu (ESA). KBB može biti udružena s apsolutnim ili relativnim manjkom željeza. Apsolutni manjak željeza smatra se stanjem u kojem su zalihe željeza u organizmu niske, a laboratorijski se iskazuje niskim vrijednostima feritina u serumu. Takav manjak može biti prisutan u pacijenata koji su na dijalizi, podvrgavaju se čestim flebotomijama ili imaju smanjenu apsorpciju željeza iz gastrointestinalnog sustava. Relativni manjak

željeza stanje je kod kojeg su zalihe željeza u granicama normalnih vrijednosti (ili više), a problem se događa prilikom „regrutiranja“ u eritroidne prekursorske stanice. Uzrokovan je viškom hepcidina (56). Preparati željeza mogu se davati oralno ili parenteralno. Prednosti oralnih preparata željeza su pristupačna cijena i jednostavnija primjena. Međutim, parenteralni preparati željeza su superiorniji zbog mogućnosti primjene većih koncentracija, bolje se toleriraju, postižu bolji odgovor hemoglobina i smanjena je potreba za transfuzijom. Preporučeno je KBB pacijente koji su na dijalizi liječiti parenteralnim željezom, a pacijente koji nisu na dijalizi individualno, ovisno o kliničkom statusu i laboratorijskim vrijednostima. Laboratorijski parametri se kontroliraju nakon tri mjeseca, a najbitnije su razine feritina i ukupne saturacije transferina. ESA terapija preporuča se u KBB G5 dijaliznih pacijenata s vrijednostima hemoglobina između 90 i 100 g/l u svrhu sprečavanja daljnjeg pada Hb ispod 90 g/l. Kod nedijaliznih KBB bolesnika s vrijednostima hemoglobina iznad 100 g/l ESA se ne preporuča, a generalno se ne bi trebala započinjati pri vrijednostima višim od 115 g/L (55). Pri svakoj odluci o započinjanju terapije potrebno je individualno procijeniti omjer rizika i koristi jer ESA povećavaju sklonost nastanku venske tromboembolije, aritmija, ishemijske bolesti srca, progresije malignih bolesti i srčanog aresta (57). Glavni cilj primjene ESA je sprečavanje potencijalne transfuzije eritrocita. Indikacije za primjenu transfuzije eritrocita su veoma uske: nedjelotvorna ESA terapija, nemogućnost primjene ESA zbog kontraindikacija (anamnestički podatak ili trenutni malignitet, inzult) i potreba za hitnom korekcijom anemije (akutna krvarenja, nestabilan pacijent, hitna preoperativna korekcija hemoglobina (55).

3. NOVOSTI U LIJEČENJU KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

3.1. Nove smjernice za liječenje arterijske hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Ciljnim vrijednostima sistoličkog arterijskog tlaka kojim bi trebali težiti prilikom liječenja pacijenata s KBB koji nisu ovisni o dijalizi i nemaju transplantirani bubreg prema autorima KDIGO smjernica su < 120 mmHg kad je to moguće (58). Smjernice starijeg datuma dopuštaju više vrijednosti arterijskog tlaka. AHA (American Heart Association)

i ACC (The American College of Cardiology) iz 2017. povisuju ciljane vrijednosti na iznose sistoličkog arterijskog tlaka <130 mmHg, a dijastoličkog < 80 mmHg (59). Te vrijednosti su još tolerabilnije prema ESC (European Society of Cardiology)/ESH (European Society of Hypertension) prema kojima bi vrijednosti trebale biti 130 – 139 mmHg i prema NICE (National Institute for Health and Care Excellence) u kojima se vrijednosti sistoličkog tlaka mogu održavati između 120 – 139 mmHg osim u KBB pacijenata s ACR > 70 mg/mmol kojima je preporučeno održavati vrijednosti sistoličkog tlaka ispod 120-129 mmHg, a dijastoličkog ispod 80 mmHg (59,60). Ovakvu intenzivniju kontrolu arterijskog tlaka KDIGO autori baziraju na rezultatima SPRINT studije iz 2015. godine. SPRINT studija uspoređivala je kardiovaskularne ishode pacijenata sa strožom kontrolom arterijskog tlaka (< 120 mmHg) i slobodnijom kontrolom (< 140 mmHg). U grupu ispitanika uključila je i podgrupu pacijenata s KBB. Rezultati su pokazali značajno manju incidenciju akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, srčanog zatajenja i smrti od kardiovaskularnih uzroka u grupi sa strožom kontrolom arterijskog tlaka (61). Starije smjernice uzimale su u obzir albuminuriju i šećernu bolest. ACCORD studija nije pronašla statistički značajnu razliku između dijabetičkih pacijenata koji su imali intenzivniju kontrolu arterijskog tlaka (< 120 mmHg) i onih koji su imali blažu kontrolu (< 140 mmHg) (62). Novije meta – analize variraju u svojim rezultatima te su prednosti strože kontrole tlaka u dijabetičkih pacijenata i pacijenata s proteinurijom danas upitne. Zbog svega navedenog potrebno je individualizirati ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, osobito u pacijenata kod kojih je i potencijalno opasno intenzivno snižavanje tlaka (pacijenti s KBB G4 i G5, oni s već niskim dijastoličkim arterijskim tlakom < 50 mmHg, pacijenti s multiplim komorbiditetima itd.) (58). Osnova terapije za snižavanje arterijskog tlaka su blokatori RAAS: blokatori angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokatori receptora za angiotenzin.

3.2. Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu

3.2.1. Fiziologija kotransportera za natrij i glukozu

Kotransporter za natrij i glukozu 2 (SGLT2 prema engl. *sodium-glucose-transport protein 2*) nalazi se na luminalnoj membrani proksimalnog kanalića u bubregu. U

fiziološkim uvjetima kotransport je potaknut aktivnim izbacivanjem natrija iz stanice proksimalnog kanalića u intersticij putem Na/K ATP-aze na bazolateralnoj membrani. Tako glukoza može putovati suprotno koncentracijskom gradijentu (u stanici je veća koncentracija glukoze nego u lumenu) zahvaljujući energiji koju dobiva prijenosom natrija. SGLT2 prenosi dva iona natrija i jednu molekulu glukoze u stanicu. Takav prijenos naziva se sekundarnim aktivnim prijenosom. Iz stanice glukoza procesom olakšane difuzije dalje prelazi preko transportera glukoze (GLUT1, GLUT2; prema engl. *glucose transporter 1 i 2*) na bazolateralnoj membrani u intersticij niz koncentracijski gradijent, a natrij biva ponovno izbačen iz stanice preko Na/K-ATP-aze (63). Ukupno je otkriveno 6 izoformi SGLT od kojih su najznačajniji SGLT2 u bubregu i SGLT1 na enterocitima.

3.2.2. Mehanizam djelovanja inhibitora kotransportera za natrij i glukozu

Inhibitori SGLT2, gliflozini, su novija skupina antidijabetičkih lijekova koji su uz hipoglikemijski efekt pokazali i poboljšanje kardiovaskularnih i bubrežnih ishoda u osoba s KBB i DM ili neovisno o šećernoj bolesti te efekt kod kardioloških bolesnika sa srčanim popuštanjem.

Renalni reabsorpcijski kapacitet (T_{max}) za glukozeu proporcionalan je filtriranoj glukozi. U fiziološkim uvjetima on dostiže svoj maksimum pri koncentracijama glukoze u krvi od oko 11 mmol/l jer tada dolazi do zasićenja tubularnog transportnog sustava i razvija se glikozurija. U kroničnoj hiperglikemiji povećava se ekspresija SGLT2 kotransportera i povećava se transportni maksimum glukoze. Takvo povećanje u broju SGLT2 kotransportera zahtijeva i veću energiju te se pretpostavlja da je to početni događaj u patofiziologiji oštećenja bubrega u dijabetičkoj bolesti bubrega. Direktni učinak inhibicije SGLT2 kotransportera je smanjivanje transportnog maksimuma za glukozeu i posljedična glikozurija (64). SGLT2 inhibitori smanjuju HbA1c za oko 0,5 – 1% (65) i posljedično povećavaju osjetljivost na inzulin i funkciju beta-stanica gušterače. Jedan od bitnijih djelovanja SGLT2 inhibitora je i njihovo djelovanje na tubuloglomerularnu povratnu spregu čime povećavaju natriurezu i utječu na regulaciju arterijskog tlaka. Naime, povećanje ekspresije SGLT2 kotransportera prilikom kronične hiperglikemije i povećanje reapsorpcije natrija i glukoze smanjuje dostavu natrija u jukstaglomerularni aparat stimulirajući tubuloglomerularnu povratnu

spregu – dolazi do dilatacije aferentnih arteriola, povećanog tlaka u glomerulu i glomerularne hiperfiltracije. Terapija SGLT2 inhibitorima smanjuje reapsorpciju natrija i glukoze dovodeći više natrija u jukstaglomerularni aparat i inhibira tubuloglomerularnu povratnu spregu. Tako SGLT2 inhibitori reverzijom tih učinaka postižu renoprotektivni učinak i hemodinamsku stabilizaciju glomerula. Prvotno se prilikom terapije SGLT2 inhibitorima zbog toga snizuje eGFR za otprilike 2 – 4 ml/min/1.73m², ali taj pad nije kontinuiran. Prosječan pad arterijskog sistoličkog tlaka iznosi 3 – 6 mmHg, a dijastoličkog 1 – 1.5 mmHg (65). Osim navedenog, SGLT2 inhibitori smanjuju albuminuriju (učinak je neovisan i aditivan na RAAS blokadu), imaju povoljne metaboličke učinke (pospješuju gubitak težine i pomak metabolizma k iskorištavanju lipida), smanjuju energetske zahtjeve i posljedičnu hipoksiju, inhibiraju upalu, fibrozu i proapoptički odgovor te aktivaciju simpatikusa (65,66). SGLT2 inhibitori poboljšavaju anemiju neovisno o učinku na volumen, djeluju hipouricemično, snižavaju serumski kalij te krutost krvnih žila (67). Osim renoprotektivnog učinka, pokazali su se kardioprotektivnima – smanjuju broj hospitalizacija uzrokovanih srčanim popuštanjem i ukupnu kardiovaskularnu smrtnost (67).

Nuspojave SGLT2 inhibitora su relativno rijetke i blage a uključuju češće genitourinarne gljivične infekcije, hipotenziju, te rijetko euglikemijsku ketoacidozu (68). SGLT2 inhibitori koji se danas koriste su empagliflozin, dapagliflozin i kanagliflozin i dostupni su u obliku tableta za oralnu primjenu.

3.2.3. Primjena inhibitora kotransportera za natrij i glukozu u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Novije studije pokazuju veliku vrijednost SGLT2 inhibitora u sprečavanju progresije KBB i razvoja kardiovaskularnih komplikacija.

Kanagliflozin je analiziran u CREDENCE studiji koja je uključila osobe s DM2 i KBB uz eGFR 30-90 ml/min/1.73m² i ACR 300-5000 mg/g. Analiziran je efekt kanagliflozina u komparaciji s placebom, a primarni ishod uključivao je kombinaciju zatajenja bubrežne funkcije, udvostručenja serumskog kreatinina i smrt od renalnih i kardiovaskularnih uzroka. Praćenje je trajalo 2.6 godina prije nego je prekinuto zbog jasnog pozitivnog učinka lijeka. Naime kanagliflozin je za 30% smanjio rizik primarnog kompozitnog ishoda, a ujedno je smanjio rizik i sekundarnih ishoda koji su uključivali dijalizu, transplantaciju i smrt zbog bubrežnih uzroka (69).

DAPA CKD studija ispitivala je učinak SGLT2 inhibitora dapagliflozina u osoba s kroničnom bubrežnom bolešću s DM tip 2 i bez njega. Uključene su osobe s eGFR 25-75 ml/min/1.73m² i ACR 200-5000 mg/g. Istraživanje je trajalo 2.4 godine. Dapagliflozin se pokazao superiorniji u odnosu na placebo u redukciji rizika (39%) za događaje primarnog renalnog ishoda koji je uključivao $\geq 50\%$ održano sniženje eGFR, krajnji stadij bubrežne bolesti ili smrt zbog kardiovaskularne ili bubrežne bolesti. Ovaj lijek također je smanjio broj hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja i ukupnu smrtnost. Rezultati su bili vidljivi neovisno o prisutnosti dijabetesa (70).

EMPA-KIDNEY studija ispitivala je učinke empagliflozina u skupini pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću neovisno o albuminuriji. U studiju je uključeno više od 50% osoba bez dijabetesa s eGFR >20 i <45 ml/min/1.73m² ili >45 i <90 ml/min/1.73m² s ACR >200 mg/g. Nakon 2 godine praćenja rezultati su pokazali da je empagliflozin smanjio za 28% kompozitni rizik koji je uključivao bubrežno zatajenje, pad eGFR na <10 ml/min/1.73m², pad eGFR za 40% i više, smrt renalnog ili kardiovaskularnog uzroka, i to neovisno o šećernoj bolesti i kroz sve podgrupe GFR. Pozitivan učinak lijeka je to bio izraženiji što je bila viša albuminurija (71).

Svi spomenuti SGLT2 inhibitori odobreni su za liječenje šećerne bolesti, a zasad je samo dapagliflozin odobren i za liječenje kronične bubrežne bolesti neovisno o DM. Očekuje se uskoro odobrenje i empagliflozina za ovu indikaciju. Lijek prema rezultatima ovih studija ima smisla uvoditi bolesnicima s KBB i eGFR iznad 20 ml/min/1.73m².

3.3. Nesteroidni mineralokortikoidni antagonist – finerenon

3.3.1. Fiziologija mineralokortikoidnog receptora i njegovi ligandi

MR je intracelularni steroidni hormonski receptor koji se nalazi u stanicama distalnih nefrona, ali i u stanicama poput podocita, adipocita, kardiomiocita, endotelnim stanicama i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Vežanjem aldosterona, biološkog liganda mineralokortikoidnih receptora, dolazi do konformacijske promjene receptora te kompleks hormon-receptor difundira iz stanične citoplazme u jezgru gdje se ponaša kao transkripcijski faktor. U jezgri kompleks hormon-receptor inducira stvaranje više

glasničkih RNA koje difundiraju u citoplazmu i stimuliraju sintezu bjelančevina. Nastale bjelančevine odgovorne su za učinke aldosterona i njegovo djelovanje na transport iona natrija i kalija. To su enzimi poput Na/K ATP-aze i bjelančevine koje čine membranske transportne kanale. Osim aldosterona, na mineralokortikoidne receptore se mogu vezati i drugi ligandi, konfiguracijski slični aldosteronu poput kortizola i progesterona, te oponašati mineralokortikoidnu aktivnost. Bubrežne epitelne stanice koje eksprimiraju mineralokortikoidne receptore su ciljne stanice aldosterona te sadrže enzim 11- β hidrosisteroidnu dehidrogenazu tipa 2 (11 β -HSD2). 11 β -HSD2 cijepa kortizol u kortizon koji ima slabiji afinitet za vezanje na mineralokortikoidne receptore i time omogućava aldosteronu učinkovito vezanje na receptor. Ostale stanice u organizmu (podociti, stanice glatkog mišića u žilama, adipociti) nemaju taj enzim te vezanje kortizola na mineralokortikoidni receptor u tim stanicama dovodi do kardioresnalne upale i fibroze (72).

3.3.2. Aldosteron u kroničnoj bubrežnoj bolesti

U pacijenata s KBB zabilježen je relativni hiperaldosteronizam, neovisno o ekspanziji volumena. Terapija RAAS inhibitorima često dovodi do fenomena „bijega aldosterona“ što može biti posljedica neadekvatne supresije lučenja aldosterona ACE inhibitorima. Također, inhibicija stvaranja angiotenzina II preusmjerava pozornost k drugim faktorima koji su poticaj lučenju aldosterona od kojih je najznačajnija serumska razina kalija (73). Hiperaldosteronizam ima proupalne i profibrotičke učinke koji ne samo da su povezani s progresijom KBB već i s aterosklerozom i kardiovaskularnim bolestima.

3.3.3. Usporedba finerenona sa steroidnim antagonistima mineralokortikoidnih receptora

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora mogu biti steroidni i nesteroidni. Steroidni antagonisti mineralokortikoidnih receptora - spironolakton i eplerenon pokazali su kardiovaskularnu dobrobit u pacijenata sa srčanim zatajenjem i mogu se koristiti u terapiji pacijenata s primarnim aldosteronizmom i refraktornom hipertenzijom. Iako smanjuju albuminuriju, nema jasnih rezultata utjecaja ovih lijekova na dugoročno očuvanje bubrežne funkcije u osoba s KBB. Također, povećavaju rizik od nastanka hiperkalijemije, akutne bubrežne ozljede, a spironolakton uzrokuje ginekomastiju. Noviji, nesteroidni antagonisti mineralokortikoidnih receptora su finerenon i

esakserenon. Finerenon se razlikuje od steroidnih MRA jer je učinkovitiji u inhibiciji regulatornih gena aldosterona. U usporedbi sa steroidnim antagonistima, spironolakton je potentan ali neselektivan, dok je eplerenon selektivan ali manje potentan. Finerenon je i selektivan i potentan (72). Zbog svoje visoko-selektivne prirode ne dovodi do neželjenih pojava poput ginekomastije (74). Prednosti finerenona za razliku od spironolaktona, su i njegov kratak poluživot (2 – 3 sata) i ne stvaranje aktivnih metabolita. Spironolakton i eplerenon se akumuliraju u bubregu u puno većim količinama nego u srcu. Finerenon ima ravnomjernu raspodjelu između srca i bubrega što smanjuje rizik od nastanka hiperkalijemije (72). Na tržištu je dostupan u obliku tableta za oralnu primjenu.

3.3.4. Učinci finerenona na renalne i kardiovaskularne ishode u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Dosad je učinkovitost finerenona testirana na populaciji bolesnika s DM2 i KBB – FIDELIO DKD s primarnim bubrežnim ishodima te FIGARO s primarnim kardiovaskularnim ishodima, a u tijeku je studija učinkovitosti finerenona u osoba s KBB bez šećerne bolesti (FIND CKD istraživanje).

U studiji FIDELIO-DKD 5734 sudionika s KBB i dijabetesom podijeljeno je u dvije skupine od kojih je jedna primala finerenon a druga placebo. Uključni kriteriji bili su eGFR 25-60 ml/min/1.73m², ACR 30-300 mg/g i dijabetička retinopatija ili eGFR 25-75 ml/min/1.73m² i ACR 300-5000 mg/g. Svi sudionici su liječeni i RAAS inhibitorom čije su doze prethodno bile titrirane na maksimalnu tolerirajuću dozu koja prema uputi proizvođača nije izazivala neprihvatljive nuspojave. Primarni kompozitni ishod koji se promatrao bio je bubrežno zatajenje, pad u eGFR od barem 40 % od početnih vrijednosti ili smrt od renalnih uzroka. Sekundarni kompozitni ishodi bili su smrt od kardiovaskularnih uzroka, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni CVI ili hospitalizacija zbog srčanog zatajenja. Nakon 2.6 godine praćenja, incidencija primarnog praćenog ishoda u skupini koja je primala finerenon bila je 17.8 %, dok je u placebo grupi bila 21.1 % (redukcija rizika 18 %) (75). Pacijenti u terapijskoj skupini su također imali i značajno niži rizik od razvoja sekundarno praćenog ishoda s incidencijom od 13 %, dok je incidencija u placebo grupi bila 14.8 % (redukcija rizika 14 %). Učestalost hiperkalemije koja je dovela do isključivanja iz studije bila je viša u terapijskoj skupini 2.3 % u odnosu na 0.9 % u placebo skupini (75). FIDELITY objedinjena analiza dvije

komplementarne studije (FIDELIO – DKD i FIGARO) pokazala je da finerenon reducira rizik klinički značajnih kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija u odnosu na placebo u pacijenata s KBB koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 (75). Dodatak nesteroidnih antagonista mineralokortikoidnih receptora u liječenju pokazao se kao efektivna strategija u smanjenju albuminurije u pacijenata s KBB koji boluju od dijabetesa tip 2. Zbog navedenih dokaza, preporuka je koristiti MRA u pacijenata s dijabetesom tip 2 koji imaju visok rizik progresije KBB, albuminuriju ($ACR > 3 \text{ mg/mmol}$) i normalne vrijednosti serumskog kalija usprkos maksimalnoj dozi RAAS inhibitora. Nesteroidni MRA može biti dodatna terapijska opcija i u pacijenata koji istovremeno koriste RAAS inhibitor i SGLT2 inhibitor. Kako bi kontrolirali rizik od nastanka hiperkalijemije, vrijednosti serumskog kalija se mjere mjesec dana nakon uvođenja finerenona u terapiju kod pacijenata koji su prethodno imali serumske razine kalija $< 4.8 \text{ mmol/l}$ i nastavljaju se mjeriti svaka četiri mjeseca. Terapija finerenonom se nastavlja sve dok vrijednosti serumskog kalija ne prelaze iznad 5.5 mmol/l (28). Postoje pretpostavke da kombinacija SGLT2 inhibitora i MRA ima aditivne učinke u renoprotekciji. Isto tako postoje pretpostavke o zaštitnom učinku SGLT2 inhibitora u vidu sprečavanja hiperkalijemije. Uporište te pretpostavke nalazi se u činjenici da SGLT2 inhibitori potiču osmotsku diurezu i natriurezu (time i kaliurezu) te imaju značajne renoprotektivne učinke. Analiza CREDENCE studije utvrdila je oko 20 % manji rizik od nastanka hiperkalijemije kod pacijenata koji su dobivali kanagliflozin u usporedbi s placebom. (76) U FIDELIO DKD studiji pacijenti koji su istovremeno primali finerenon i SGLT2 inhibitor imali su 55 % manje šanse za razvoj hiperkalijemije u usporedbi s grupom koja u terapiji nije imala SGLT2 inhibitor (75). Kombinacija finerenona s GLP1 agonistima nije istraživana, no na temelju post hoc analiza nekih studija u kojima su pacijenti u terapiji koristili GLP1 agoniste i finerenon (75) pruža nadu u veliki potencijal ovakve kombinacije u vidu renoprotekcije i poboljšanja kardiovaskularnih ishoda.

3.4. Vezači kalija

Smanjena funkcija aldosterona između ostaloga povećava sklonost nastanku hiperkalijemije prilikom liječenja inhibitorima RAAS. To je nuspojava prisutna u gotovo 10 % nehospitaliziranih (77) i 38 % hospitaliziranih pacijenata (78). U takvim slučajevima poželjno je prije ukidanja terapije pokušati normalizirati vrijednosti drugim

metodama poput: savjetovanja o smanjenom unosu kalija prehranom, izbjegavanja lijekova koji mogu poremetiti ekskreciju kalija (NSAID, neki dodaci prehrani i bezreceptni biljni pripravci), uvođenja diuretika u terapijski plan kako bi se potaknuo gubitak kalija mokraćom, terapije natrijevim bikarbonatom koji smanjuje rizik od metaboličke acidoze i hiperkalijemije te terapije vezačima kalija. Donedavno jedini vezač kalija na tržištu bio je natrijev polistiren sulfonat (SPS). SPS je netopljivi polimer kationski izmjenjivač koji se može uzimati oralno ili rektalno. U probavnom sustavu izmjenjuje natrijeve za kalijeve ione koji se potom vežu na SPS i eliminiraju se stolicom. Pacijenti slabije toleriraju lijek zbog svojih gastrointestinalnih nuspojava koje variraju od blagih poput proljeva, mučnine, povraćanja do teških poput crijevne nekroze, ishemije, perforacije, mišićne slabosti itd (79).

3.4.1. Patiromer

Pojavom novih vezača kalija proširile su se mogućnosti liječenja hiperkalijemije. Patiromer (Veltassa) je neselektivni neapsorbirajući sintetički polimer koji u probavnom sustavu neselektivno veže katione u zamjenu za kalcijeve ione. Za razliku od drugih vezača kalija, patiromer u svojem sastavu ne sadrži natrij te zbog toga ne uzrokuje zadržavanje tekućine i prikladan je za korištenje kod pacijenata s hipervolemijom, edemom, srčanim zatajenjem. Dostupan je u obliku praška za oralnu suspenziju. AMETHYST-DN studija pokazala je da je 95 % pacijenata istovremeno liječenih patiromerom i RAAS inhibitorom bilo normokalemično nakon godinu dana praćenja (80). Osamsto šezdeset osam pacijenata sa srčanim zatajenjem i sniženom ejskijskom frakcijom liječenih RAAS inhibitorom, mineralokortikoidnim antagonistom ili angiotenzin-receptor neprilizin inhibitorom uključeno je u DIAMOND studiju. Randomizirani su u dvije skupine od kojih je jedna dobivala patiromer. Nakon 13 tjedana praćenja u skupini liječenoj patiromerom evidentirana je niža incidencija hiperkalijemije (81).

3.4.2. Natrijev cirkonijev ciklosilikat

Osim patiromera, nova dostignuća u liječenju hiperkalijemije pokazuje i natrijev cirkonijev ciklosilikat (Lokelma). Natrijev cirkonijev ciklosilikat neapsorbirajući je kationski izmjenjivač s visokim afinitetom prema monovalentnim ionima poput kalijevih

iona. Smanjivanje koncentracije kalija u krvi ovisno je o dozi. U HARMONIZE studiji 84 % pacijenata zabilježeno je normaliziranje vrijednosti kalija unutar 24 sata i 98 % nakon 48 sati od primjene 30 g lijeka (82). HARMONIZE – Extension studija zabilježila je održavanje vrijednosti kalija ispod 5.1 mmol/l u 88 % slučajeva nakon godinu dana praćenja bez obzira na prisutnost KBB, dijabetesa, srčanog zatajenja ili uporabe RAAS inhibitora (82). Nuspojave su obično gastrointestinalne prirode (mučnina, konstipacija) i pojava edema prilikom primjene visokih doza.

3.5. Inhibitori čimbenika induciranih hipoksijom - prolil hidroksilaze

3.5.1. Čimbenici inducirani hipoksijom - fiziologija i mehanizam djelovanja

HIF je proteinski kompleks koji igra ključnu ulogu u odgovoru organizma na hipoksiju. Po građi je heterodimer koji se sastoji od dvije podjedinice: o kisiku ovisnu A (HIF-1A, HIF-2A, HIF-3A) i konstitucijski prisutnu B podjedinicu. HIF-1A i HIF-2A heterodimeriziraju s B podjedinicom i čine HIF1 i HIF2. A podjedinica sadrži dvije transaktivacijske domene. CREB vezajući protein i p300 su dva transkripcijska ko-aktivatora čija je interakcija s transaktivacijskim domenama HIF-1 nužna za regulaciju HIF ekspresije. U A podjedinici se nalazi regija za kisikom ovisnu degradaciju. Ona biva pod normoksemičnim uvjetima hidroksilirana prolin-4-hidroksilazom (PHD enzimi) što tada čini A podjedinicu podložnom proteasomskoj razgradnji. PHD enzimi postoje u tri izoforme PHD1, PHD2 i PHD3. HIF1 je transkripcijski faktor za brojne gene koji sudjeluju u homeostazi prilikom promjena koncentracije kisika. Neki od najbitnijih učinaka HIF1 su stimulacija angiogeneze u hipoksiji putem regulacije transkripcije VEGF-a. U normoksemičnim uvjetima stanica dobiva ATP putem oksidativne fosforilacije. U hipoksiji HIF regulira prijelaz iz aerobnog u anaerobni metabolizam inducirajući proizvodnju glikolitičkih enzima i transportera glukoze koji pomažu stanici efikasno stvaranje energije u hipoksičnim uvjetima (83).

3.5.2. Uloga čimbenika induciranih hipoksijom u anemiji

HIF igra i ključnu ulogu u regulaciji eritropoeze. HIF2 potiče hepaticku i renalnu ekspresiju eritropoetina te potiče transkripciju nekoliko gena uključenih u metabolizam i transport željeza poput duodenalnog citokroma b (DCYTB) i feroportina. HIF1 i HIF2

reguliraju transferin, TF receptor 1, i ceruloplazmin. Na taj način HIF aktivacija povećava enteralnu apsorpciju željeza i njegov transport (84).

3.5.3. Mehanizam djelovanja inhibitora čimbenika induciranih hipoksijom - prolil hidroksilaze

Reverzibilni inhibitori enzima prolil hidroksilaze dovode do nakupljanja HIF-a i simulacije hipoksičnih uvjeta bez promjene u parcijalnim tlakovima kisika u stanici i tkivima. Nakupljanje HIF-a dovodi do povećane ekspresije gena uključenih u eritropoezu, aktivnijeg transporta željeza i njegove apsorpcije u probavnom sustavu te indirektnog smanjenja hepcidina, glavnog regulatora metabolizma željeza koji je u pacijenata s KBB obično povišen (84).

3.5.4. Primjena čimbenika induciranih hipoksijom – prolil hidroksilaze u anemiji kronične bubrežne bolesti

Inhibitori HIF -PHI su daprodustat, molidustat, vadadustat, te jedini dostupan na hrvatskom tržištu – roksadustat. Dostupni su u obliku tableta za oralnu primjenu. U pacijenata koji nisu ovisni o dijalizi, terapija roksadustatom rezultirala je porastom Hb za 19 +/- 12 g/l u usporedbi s placebo grupom gdje je zabilježen pad Hb za 4 +/- 8 g/l u recentnoj studiji autora iz Kine. Isto tako, u terapijskoj skupini smanjene su koncentracije hepcidina i ukupnog kolesterola (85). Također, u pacijenata koji su ovisni o dijalizi, terapija oralnim roksadustatom pokazala se jednako efikasnom kao i terapija s ESA (86). Slična studija uspoređivala je efikasnost daprodustata sa darbepoetinom alfa – lijekom za stimulaciju eritropoeze u KBB pacijenata koji nisu ovisni o dijalizi. Porast od početne vrijednosti koncentracije Hb u skupini liječenoj daprodustatom nakon 52 tjedna praćenja iznosio je 7.4 +/- 0.2 g/l, dok je u skupini liječenoj darbepoetinom alfa porast bio 6.6 +/- 0.2 g/l (87). U tijeku su nove studije koje će potencijalno dodatno potvrditi potencijal HIF-PHI u liječenju anemije kronične bubrežne bolesti.

4. ZAKLJUČAK

Posljednjih nekoliko godina postignut je velik napredak u liječenju KBB. Noviji lijekovi poput SGLT2 inhibitora, GLP-1 agonista, MRA i vezača kalija pokazali su veliki potencijal u poboljšavanju renalnih i kardiovaskularnih ishoda te danas pronalaze svoje mjesto u terapiji pacijenata s KBB. Otvoren je i velik prostor novim istraživanjima u skorijoj budućnosti koji će zasigurno podrobnije istražiti mogućnost njihove primjene u međusobnoj kombinaciji, kao i potencijalne prednosti i učinke trojne terapije (SGLT2 antagonistima, MRA i GLP1- agonistima). Istovremeno su postignuta nova dostignuća i u liječenju komplikacija KBB poput novijih vezača kalija u liječenju hiperkalemije kao što su patiromer i natrijev cirkonijev ciklosilikat te HIF-PHI inhibitori u liječenju anemije.

5. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Sandri Karanović Štambuk bez čije stručnosti, strpljenja i znanja, izrada ovog diplomskog rada ne bi bila moguća.

Od srca zahvaljujem svima koji su me podržavali na mojem putu prema akademskom obrazovanju. To je prvenstveno moja obitelj koja je dijelila sa mnom sve moje uspjehe, bezrezervno tješila i bodrila u ponekim porazima te bez koje ne bih bila osoba kakva sam danas.

Zahvaljujem i svim prijateljima, kolegama i ljudima koji su na bilo koji način uljepšali i olakšali moj studij – savjetom, osmijehom ili razumijevanjem kad je bilo potrebno.

6. LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3–15.
3. Domislović M, Gellineo L, Jelaković A, Dika Ž, Domislović V, Đapić K, i sur. Prevalence of incidental chronic kidney disease and patient characteristics - results of the EH-UH 2 study and the ENAH project. *Rad Hrvat Akad Znan Umjet Med Znan.* 2022 Jun 30;552(58–59):42–51.
4. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10225):662–4.
5. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, i sur. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):2052–90.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2013 Dec 16;37(Supplement_1):S14–80.
7. Abboud H, Henrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2010 Jan 7;362(1):56–65.
8. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jul;39(7):402–6.
9. Guyton CA, Hall JE. Guyton i Hall: Medicinska fiziologija - udžbenik. 13. izd. Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
10. Weng SC, Tarng DC, Chen CM, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, i sur. Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Is a Better Risk Factor for Outcomes of Systemic Disease-Related Nephropathy than for Outcomes of Primary Renal Diseases. *PLOS ONE.* 2014 tra;9(4):e92881.

11. Pottel H, Delanaye P, Weekers L, Selistre L, Goffin K, Gheysens O, i sur. Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017 Aug 1;10(4):545–51.
12. Hannan M, Ansari S, Meza N, Anderson AH, Srivastava A, Waikar S, i sur. Risk Factors for CKD Progression: Overview of Findings from the CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Apr;16(4):648.
13. Richard J. Johnson, John Feehally, Jürgen Floege. *Comprehensive clinical nephrology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
14. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, i sur. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ.* 2006;333(7577):1047–50.
15. Jurkovitz CT, Qiu Y, Wang C, Gilbertson DT, Brown WW. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP): Program Design and Demographic Characteristics of the Population. *Am J Kidney Dis.* 2008 Apr 1;51(4):S3–12.
16. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, i sur. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021 Nov 4;385(19):1737–49.
17. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJL, i sur. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Nov;60(5):804–11.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, (2020.) Dostupno na: <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?Qnum=Q764&topic=4#refreshPosition> (24.6.2023.).
19. U S Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, Md, USA, 2010.

20. Townsend RR. Pathophysiology of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Chronic Renal Disease [Internet]. Elsevier; 2020 [Pristupljeno 27.6.2023.]. p. 313–22. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128158760000218>
21. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. J., & Hobson, R. (Eds.). Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences;
22. Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, i sur. The Impacts of Albuminuria and Low eGFR on the Risk of Cardiovascular Death, All-Cause Mortality, and Renal Events in Diabetic Patients: Meta-Analysis. PLoS ONE. 2013 Aug 30;8(8):e71810.
23. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora (2020): Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, HRNBF; Dostupno na: https://www.hdndt.org/system/hdndt/registry_reports/report_files/000/000/017/original/RNBF-SKUPS%CC%8CTINA_2020.pdf?1684969733 (18. 6. 2023.).
24. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM) of the Council of Europe. Newsletter Transplant International figures on donation and transplantation. Council of Europe and Organización Nacional de Trasplantes; 2022. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Tekstovi%20razni//Newsletter%20Transplant.%202021.PDF> (Pristupljeno 27.6.2023.).
25. Neretljak I, Sučić M, Kocman B, Knotek M. THE COST OF KIDNEY TRANSPLANTATION AT THE MERKUR UNIVERSITY HOSPITAL, ZAGREB, CROATIA. Acta Clin Croat. 2021 Jun;60(2):178–83.
26. Ko GJ, Obi Y, Tortoricci AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary Protein Intake and Chronic Kidney Disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017 Jan;20(1):77–85.
27. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. J Am Soc Nephrol JASN. 2020 Aug;31(8):1667–79.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1–S127.

29. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, De Simone E, De Blasio A, Sirico ML, i sur. Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The “Nutritional Light Signal” of the Renal Acid Load. *Nutrients*. 2017 Jan 17;9(1):69.
30. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffiotti S, Gianetta E, i sur. Protein-Energy Wasting and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 May;8(5):1631–54.
31. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Ashour M, Liberti ME, De Nicola L, i sur. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 3;21(13):4744.
32. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, i sur. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010 Nov 25;10:731.
33. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, i sur. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1270–81.
34. Franklin BA, Brinks J, Berra K, Lavie CJ, Gordon NF, Sperling LS. Using Metabolic Equivalents in Clinical Practice. *Am J Cardiol*. 2018 Feb 1;121(3):382–7.
35. Sica DA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors’ Side Effects—Physiologic and Non-Physiologic Considerations. *J Clin Hypertens*. 2007 May 25;7(Suppl 8):17–23.
36. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Perišić M, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
37. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, i sur. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797–811.
38. Hill RD, Vaidya PN. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Pristupljeno 7.6.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/>

39. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products. *Circulation*. 2006 Aug 8;114(6):597–605.
40. Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2013 Feb;24(2):85–91.
41. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, i sur. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
42. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, i sur. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247–57.
43. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, i sur. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct;9(10):653–62.
44. Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Feb;32(1):65–72.
45. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud RDS*. 2014;11(3):202–30.
46. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2017 Feb 7;10:35–45.
47. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol*. 2013 Jun 27;14:132.
48. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Pristupljeno 7.6.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>

49. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, i sur. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15;51(15):1448–54.
50. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 21;157(4):263–75.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111–88.
52. Stone NJ, Greenland P, Grundy SM. Statin Usage in Primary Prevention-Comparing the USPSTF Recommendations With the AHA/ACC/Multisociety Guidelines. *JAMA Cardiol.* 2022 Oct 1;7(10):997–9.
53. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, i sur. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168–209.
54. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, i sur. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011 Jun 25;377(9784):2181–92.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
56. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019 Apr 10;142(1):44–50.
57. Gergal Gopalkrishna Rao SR, Bugazia S, Dhandapani TPM, Tara A, Garg I, Patel JN, i sur. Efficacy and Cardiovascular Adverse Effects of Erythropoiesis

Stimulating Agents in the Treatment of Cancer-Related Anemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 13(9):e17835.

58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1–S87.

59. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation*. 2022 Sep 13;146(11):868–77.

60. Quality statement 2: Blood pressure control | Chronic kidney disease in adults | Quality standards | NICE [Internet]. NICE; 2011 [Pristupljeno 19.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs5/chapter/quality-statement-2-blood-pressure-control>

61. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.

62. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575–85.

63. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Sep;24(5):463–9.

64. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021 Sep 17;2(12):2027–37.

65. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med*. 2021 Dec 20;8:777861.

66. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, Rusic D, Skrabic I, Vilovic M, i sur. SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2022 Oct;10(10):2458.

67. Rastogi A, Januzzi JL. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2023 Apr 12;12(8):2824.

68. Pittampalli S, Upadyayula S, Mekala HM, Lippmann S. Risks vs Benefits for SGLT2 Inhibitor Medications. *Fed Pract*. 2018 Jul;35(7):45–8.
69. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
70. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
71. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.
72. Kim DL, Lee SE, Kim NH. Renal Protection of Mineralocorticoid Receptor Antagonist, Finerenone, in Diabetic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. 2023 Feb;38(1):43–55.
73. Prakash ES. “Aldosterone Escape” or Refractory Hyperaldosteronism? *Medscape Gen Med*. 2005 Aug 31;7(3):25.
74. Marcath LA. Finerenone. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. 2021 Jul;39(3):331–2.
75. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
76. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy | NEJM [Internet]. [Pristupljeno 7.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744>
77. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in Outpatients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: How Much Should We Worry? *Arch Intern Med*. 1998 Jan 12;158(1):26–32.
78. Ahuja TS, Freeman Jr. D, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the Development of Hyperkalemia in Patients Using Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Am J Nephrol*. 2000 Sep 1;20(4):268–72.

79. Rahman S, Marathi R. Sodium Polystyrene Sulfonate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [Pristupljeno 19.6.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559206/>
80. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jul 14;314(2):151–61.
81. Borrelli S, Matarazzo I, Lembo E, Peccarino L, Annoiato C, Scognamiglio MR, i sur. Chronic Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: An Old Concern with New Answers. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(12):6378.
82. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, i sur. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2223–33.
83. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia. *Yale J Biol Med*. 2007 Jun;80(2):51–60.
84. Sanghani NS, Haase VH. HIF-prolyl hydroxylase inhibitors in renal anemia: current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Jul;26(4):253–66.
85. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, i sur. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1001–10.
86. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, i sur. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1011–22.
87. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, i sur. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2313–24.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1998. godine u Zaboku. 2016. godine završavam srednju glazbenu školu pri Školi za Umjetnost Dizajn Grafiku i Odjeću Zabok, smjer - glazbenik klavirist. Nakon završetka opće gimnazije s odličnim uspjehom upisujem Medicinski Fakultet u Zagrebu 2017. godine. Kao aktivan volonter sudjelujem u brojnim volonterskim akcijama te sam predsjednica Skupštine Kluba Mladih GDCK Zabok.