



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE

**Funkcionalni magnetno rezonantni
imidžing u dijagnostici dijabetesne
nefropatije kod bolesnika sa
tipom 2 dijabetes melitusa**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Olivera Nikolić
Prof. dr Milena Mitrović

kandidat: dr Tijana Mrđanin

Novi Sad, 2019. godine

**UNVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Tijana Mrđanin
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Olivera Nikolić Prof. dr Milena Mitrović
Naslov rada: NR	Funkcionalni magnetno rezonantni imidžing u dijagnostici dijabetesne nefropatije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetes melitusa
Jezik publikacije: JP	Srpski jezik (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija
Fizički opis rada: FO	8 poglavlja, 91 strana, 16 slika, 23 grafikona, 15 tabela, 166 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija, nefrologija, endokrinologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	dijabetes melitus tip 2; dijabetesne nefropatije; dijagnoza; bubreg; difuziona magnetna rezonanca; difuzioni tenzor imidžing;

	anizotropija
UDK	616.61:616.379-008.64]-073:537.635
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Dijabetes melitus (DM) je oboljenje koje poprima karakteristike globalne epidemije. Sve češće oboljevaju pacijenti mlađeg životnog doba. Simptomi DM tip 2 su blagi, često neprimetni, te se oboljenje otkriva kada se već manifestuju komplikacije. Dijabetesna nefropatija (DN) je jedna od mnogobrojnih komplikacija dijabetes melitusa tip 2, koja se završava terminalnom bubrežnom insuficijencijom. DN se često neblagovremeno dijagnostikuje, zbog čega se kasno započinje lečenje. Rano otkrivanje DN od ključnog je značaja, jer omogućava primenu terapijskih postupaka usmerenih na očuvanje preostalih zdravih nefrona i prevenciju terminalne bubrežne slabosti.</p> <p>Cilj: Prikazati poremećaj difuzije molekula vode unutar bubrega kod DN, korišćenjem mapa prividnog koeficijenta difuzije, kvantifikacijom vrednosti prividnog koeficijenta difuzije (ADC) i frakcione anizotropije (FA).</p> <p>Materijal i metode: U prospektivnu studiju bilo je uključeno 10 zdravih dobrovoljaca i 91 pacijent oboleo od DM tip 2. Pacijenti oboleli od DM tip 2 podeljeni su u četiri grupe na osnovu vrednosti procenjene jačine glomerularne filtracije (JGF) (grupe: I JGF \geq 90, II 89-60, III 59-30, IV \leq 29 ml/min/1,73m²). Svim ispitanicima urađen je MR pregled bubrega, uz primenu DWI (b=0 i b=400 s/mm²) i DTI (b=1000 s/mm²) sekvence, na aparatu jačine 1.5T. ADC i FA vrednosti računane su u šest regija od interesa, po tri u korteksu i meduli svakog bubrega. Dobijene vrednosti komparirane su sa laboratorijskim parametrima bubrežne funkcije (urea, kreatinin, mokraćna kiselina) i procenjenom JGF.</p> <p>Rezultati: Ne postoje statistički značajne razlike ADC i FA vrednosti parenhima, korteksa i medule levog i desnog bubrega kod zdravih dobrovoljaca i DM pacijenata. Kod DM pacijenata ADC je veća u korteksu nego u</p>

	<p>meduli ($p=0,00$), a FA vrednost je veća u meduli nego u korteksu ($p=0,284$). Urea, kreatinin i cistatin C imaju negativnu korelaciju sa ADC korteksa, medule i parenhima ($p<0,05$), a JGF ima pozitivnu korelaciju sa ADC korteksa, medule i parenhima, kao i sa FA medule ($p<0,05$) kod DM pacijenata. Na osnovu Post hoc testa za ADC, kod DM pacijenata postoje razlike između I i IV grupe, između II i IV grupe i III i IV grupe ($p\leq 0,05$). Između godina života, težine, BMI, JGF, HbA1c, uree i ŠUK-a, postoji razlika DM pacijenata i zdravih dobrovoljaca ($p<0,05$). Niža je vrednost FA medule DM pacijenata u odnosu na zdrave dobrovoljce ($p<0,05$). Postoji razlika ADC korteksa, medule i parenhima između zdravih dobrovoljaca i DM pacijenata IV grupe, kao između DM pacijenata I i II grupe u odnosu na IV grupu. Takođe postoji razlika između FA medule zdravih dobrovoljaca i DM pacijenata I i IV grupe ($p<0,05$). Regresiona analiza pokazala je uticaj kreatinina na ADC desnog bubrega i ADC oba bubrega, dok procenjena JGF i cistatin C imaju uticaj na ADC desnog i levog bubrega, ADC oba bubrega i FA levog bubrega ($p<0,05$). Traktografija je prikazala narušenu arhitektoniku kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom.</p> <p>Zaključak: Postoji korelacija laboratorijskih parametara bubrežne funkcije i procenjene JGF sa ADC i FA vrednostima bubrega, što ukazuje na ulogu funkcionalnog magnetno rezonantnog imidžinga u dijagnostici dijabetesne nefropatije. Neophodna su dalja istraživanja koja će doprineti standardizaciji MR protokola i potvrdi značaja MR biomarkera u dijagnostici DN. Na osnovu naših rezultata vrednost FA medule osetljiviji je parametar od ADC vrednosti u otkrivanju ranog oštećenja bubrega u sklopu dijabetes melitusa.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	21.01.2016.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: Prof. dr Sanja Stojanović, Klinički centar Vojvodine, Centar za radiologiju, redovan profesor</p> <p>članovi:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Viktor Til, Klinički centar Vojvodine, Centar za radiologiju, redovan profesor2. Prof. dr Slađana Petrović, Klinički centar Niš, Centar za radiologiju, vanredan profesor3. Doc. dr Dijana Nićiforović, Klinički centar Vojvodine, Centar za radiologiju, docent4. Doc. dr Tijana Ičin, Klinički centar Vojvodine, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, docent
---	--

University of Novi Sad
 Medical Faculty
 Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Tijana Mrđanin
Mentor: MN	Prof. dr Olivera Nikolić Prof. dr Milena Mitrović
Title: TI	Functional magnetic resonance imaging in the diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad; Serbia, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	8 chapters, 91 pages, 16 pictures, 23 graphs, 15 tables, 166 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology, Nephrology, Endocrinology
Subject, Key words SKW	Diabetes Mellitus, Type 2; Diabetic Nephropathies; Diagnosis; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Tensor Imaging; Anisotropy

UC	616.61:616.379-008.64]-073:537.635
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a disease that takes on the characteristics of a global epidemic. Patients of younger age are more and more commonly affected. Symptoms of type 2 DM are mild, often imperceptible, and therefore the disease is usually detected when complications are already manifested. Diabetic nephropathy (DN) is one of the many complications of type 2 diabetes mellitus that leads to terminal renal failure. Diagnosis of DN is often late, causing the delay of the treatment. Early detection of DN is crucial because it allows the application of therapeutic procedures aimed at preserving the remaining healthy nephrons and preventing terminal renal failure.</p> <p>Objective: To investigate a diffusion of water molecule within a kidney in DN using apparent diffusion coefficient maps, by quantification of the apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) values in diabetic patients with DM type 2.</p> <p>Material and methods: The prospective study comprised 10 healthy volunteers and 91 DM type 2 patients. DM patients were divided into four groups based on the values of the estimated glomerular filtration (eGFR) (groups: I eGFR \geq 90, II 89-60, III 59-30, IV \leq 29 ml/min/1.73m²). All subjects were scanned by 1.5T MR using DWI (b=0 and b=400 s/mm²) and DTI (b=1000 s/mm²) sequences. ADC and FA values were calculated in six regions of interest, three in cortex and three in medulla of each kidney. Obtained values were compared to laboratory parameters of renal function (urea, creatinine, uric acid) and eGFR.</p> <p>Results: There were no statistically significant differences between ADC and FA values of parenchyma, cortex and medulla of the left and the right kidney in healthy volunteers and DM patients. In DM patients, the ADC value was higher in the cortex than in the medulla (p=0.00) and the FA value was higher in the medulla than in the cortex (p=0.284). The negative correlation was found between urea, creatinine and cystatin</p>

	<p>C with ADC cortex, medulla and parenchyma ($p < 0.05$), and the eGFR was positively correlated with ADC cortex, medulla and parenchyma, and with FA medulla ($p < 0.05$) in DM patients. Based on the Post hoc test for ADC, in DM patients there were differences between I and IV group, between II and IV group, III and IV group ($p \leq 0.05$). Regarding age, weight, BMI, GFR, HbA1c, urea, and glucose in the serum, there was a difference between DM patients and healthy volunteers ($p < 0.05$). The FA of medulla in DM patients was lower than of healthy volunteers ($p < 0.05$). There were differences in ADC of cortex, medulla, and parenchyma between healthy volunteers and DM patients of IV group, as well as between DM patients of I and II group compared to IV group. There were differences of medulla FA values between healthy volunteers and group I, accompanied by healthy and IV group of DM patients ($p < 0.05$). Regression analysis showed the influence of creatinine on ADC of right kidney and ADC of both kidneys, while eGFR and cystatin C have an effect on ADC of right and left kidney, ADC of both kidneys and FA of left kidney ($p < 0.05$). The tractography showed the disturbed architectonics in patients with impaired renal function.</p> <p>Conclusion: There is correlation of laboratory parameters of renal function and eGFR with ADC and FA values of the kidney, indicating the role of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis of DN. Further research that will contribute to standardizing the MR protocol and confirming the importance of MRI biomarker in the diagnosis of DN are needed. Based on our results, the values of medulla FA is more sensitive parameter than the ADC value in detecting early kidney damage in the context of diabetes mellitus.</p>
Accepted on Senate on: AS	21.01.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Prof. dr Sanja Stojanović, Clinical Center of Vojvodina; Center for radiology.

members:

1. Prof. dr Viktor Til, Clinical Center of Vojvodina; Center for radiology.

2. Prof. dr Sladana Petrović, Clinical Center of Niš; Center for radiology.

3. Doc. dr Dijana Nićiforović, Clinical Center of Vojvodina; Center for radiology.

4. Doc. dr Tijana Ičin, Clinical Center of Vojvodina; Clinic for endocrinology, diabetes and metabolic diseases.

Izuzetno se zahvaljujem mentoru *prof. dr Oliveri Nikolić*, idejnom tvorcu ove doktorske disertacije, na podršci, stručnim savetima, posvećenom vremenu, a pre svega na neizmernom strpljenju bez kog ova disertacija ne bi bila završena.

Zahvaljujem se *prof. dr Mileni Mitrović*, upravniku Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Vojvodine i njenom timu koji su pokazali nesebičnu podršku i saradnju prilikom izrade disertacije.

Zahvalnost kolegama i radiološkim tehničarima zaposlenim u Centru za radiologiju, Kliničkog Centra Vojvodine na spremnosti da pomognu i na pruženoj podršci pri izradi ove teze.

Beskrajna zahvalnost *MOJOJ PORODICI* na razumevanju i podršci, na bodrenju da istrajem i dosegnem cilj.

SKRAĆENICE

ADA	Američka asocijacija za dijabetes
ADC	Apparent diffusion coefficient, prividni koeficijent difuzije
AIDS	Sindrom stečene imunodeficijencije
ASL	Arterial spin labeling, sekvenca arterijskog protoka
BMI	Body mass index, indeks telesne mase
BOLD	Blood oxygen level dependent, sekvenca zavisna od stepena oksigenacije krvi
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration, razmatranje epidemiologije hronične bubrežne bolesti
CT	Kompjuterizovana tomografija
Cys C	Cistatin C
DM	Dijabetes melitus
DN	Dijabetesna nefropatija
DTI	Diffusion tensor imaging, sekvenca difuzionog tenzora
DWI	Diffusion weighted imaging, sekvenca difuzionog kretanja
EASD	Evropska asocijacija za studije u dijabetesu
FA	Frakciona anizotropija
FOV	Field of view, polje snimanja
Hb1Ac	Glikozilirani hemoglobin A1c
HBB	Hronična bubrežna bolest
HDL-h	High Density Lipoprotein, HDL holesterol
HIV	Virus humane imonodeficijencije
IDF	Internacionalna dijabetesna federacija
JGF	Jačina glomerularne filtracije
KMD	Kortikomedularna diferencijacija
MDRD	Modification of diet in renal disease, promena ishrane kod bubrežnih bolesti
MR	Magnetna rezonanca
MRE	Magnetic resonance elastography, magnetno rezonantna elastografija
MRI	Magnetno rezonantni imidžing
OGTT	Oralni glukozni test tolerancije
ROI	Regija od interesa
SE-EPI	Spin echo - echo planarni imidžing
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TE	Time echo
Tg	Tireoglobulin
TR	Repetition Time, vreme ponavljanja
TT	Telesna težina
TV	Telesna visina
US	Ultrasonografija

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Anatomija bubrega	1
1.2. Fiziologija bubrega	4
1.3. Dijabetes melitus (DM).....	5
1.4. Klasifikacija dijabetes melitusa	5
1.5. Epidemiologija dijabetes melitusa tip 2	6
1.6. Faktori rizika za nastanak dijabetes melitusa tip 2	6
1.7. Dijagnostika dijabetes melitusa tip 2	7
1.8. Skrining dijabetes melitusa tip 2	7
1.9. Klinička slika dijabetes melitusa tip 2	8
1.10. Lečenje dijabetes melitusa tip 2	8
1.11. Akutne komplikacije dijabetes melitusa tip 2	9
1.12. Hronične komplikacije dijabetes melitusa tip 2	9
1.13. Dijabetesna nefropatija (DN).....	10
1.14. Radiološke mogućnosti prikaza bubrega	11
1.14.1. Ultrasonografija (US).....	11
1.14.2. Kompjuterizovana tomografija (CT).....	11
1.14.3. Magnetno rezonantni imidžing (MRI).....	12
1.14.3.1. Difuziono otežana sekvenca (DWI).....	12
1.14.3.1.a Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence.....	14
1.14.3.2. Difuziona tenzor sekvenca (DTI).....	15
1.14.3.3. Traktografija	16
1.15. Laboratorijska dijagnostika bubrežne funkcije	16
1.15.1. Kreatinin	16
1.15.2. Klirens kreatinina	17
1.15.3. Jačina glomerularne filtracije (JGF).....	17
1.15.4. Endogeni filtracioni marker - Cistatin C (Cys C).....	18
1.15.5. Proteinurija	19
1.15.6. Mokraćna kiselina	20
1.15.7. Urea	20
1.15.8. Glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1C)	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA	22
2.1. Ciljevi istraživanja	22
2.2. Hipoteze istraživanja	22
3. MATERIJAL I METODE	23
3.1. Definicija uzorka	23
3.2. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje	23
3.3. Kriterijumi za isključivanje ispitanika u istraživanje	24
3.4. Pristanak ispitanika za uključivanje u istraživanje	24
3.5. Izvođenje MR pregleda	24
3.6. Analiza MR slike	26
3.7. Klinička i laboratorijska obrada ispitanika	30
3.8. Statistička obrada i analiza podataka	31

4. REZULTATI	33
4.1. Kontrolna grupa	33
4.2. Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2	36
4.3. Kontrolna grupa i pacijenati sa dijabetes melitusom tip 2	45
4.4. Traktografija	62
5. DISKUSIJA	66
6. LIMITIRAJUĆI FAKTORI	77
7. ZAKLJUČAK	78
8. LITERATURA	79

1. UVOD

1.1 . ANATOMIJA BUBREGA

Bubrezi su parni, retroperitonelani, tubulo-žlezdani organi smešetni u bubrežnim fosama, sa obe strane kičmenog stuba paralelno sa psoas mišićem, u visini od dvanaestog grudnog do drugog slabinskog pršljena. Desni bubreg je niže postavljen u odnosu na kontralateralni za polovinu visine pršljenskog tela, jer ga jetra potiskuje. Po svom obliku bubreg podseća na zrno pasulja. Veličina bubrega je od 9 do 12 cm, širina do 5 cm, a debljina od 2 do 3 cm. Na njemu se razlikuje gornji i donji pol, prednja i zadnja strana koje su konveksne, spoljašnja konveksna i unutrašnja konkavna ivica. Na sredini unutrašnje ivice nalazi se bubrežni otvor - hilus. Kroz hilus ulazi vaskularno-nervna peteljka u središnju šupljinu bubrega - sinus, a izlazi početni deo mokraćnog izvodnog kanala. Gornji polovi bubrega su udaljeni jedan od drugog oko 8 cm, a donji polovi oko 12 cm.

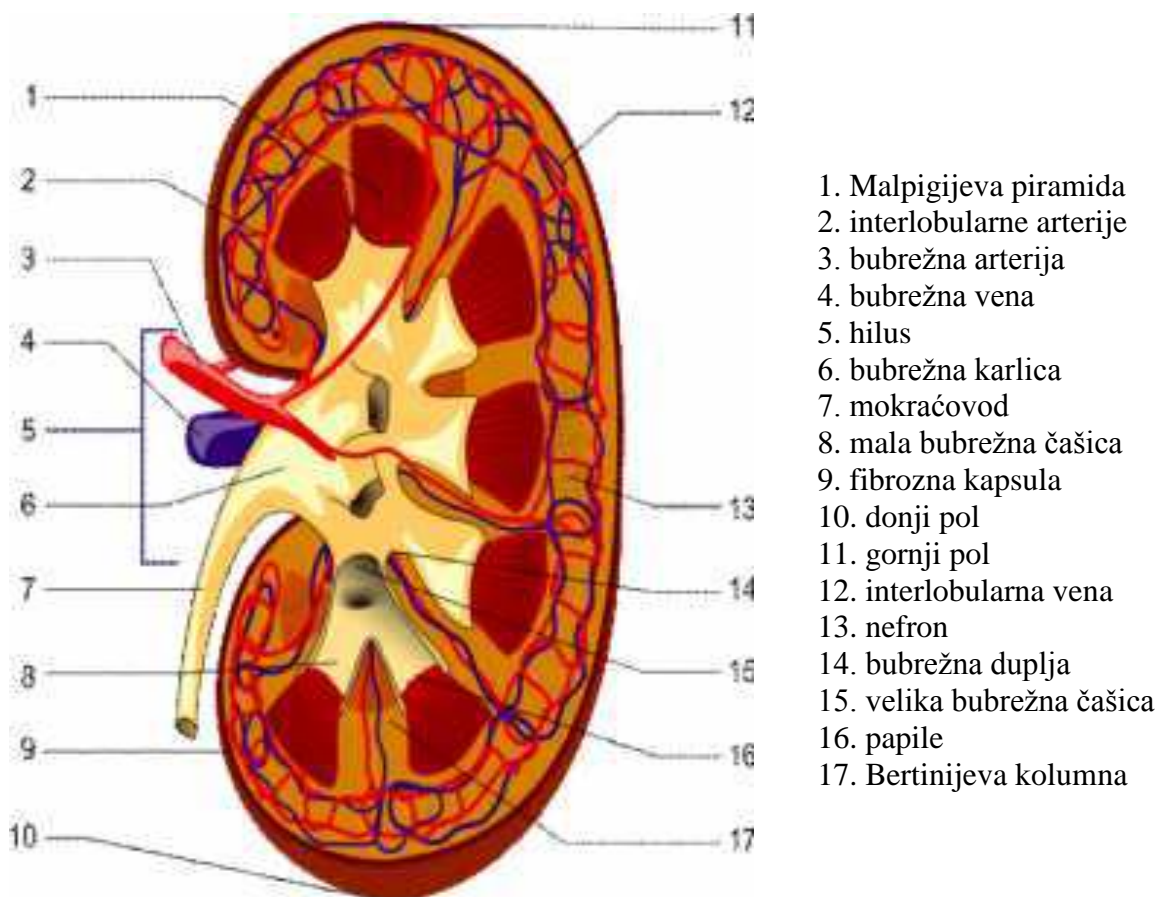
Bubreg ne poseduje peritonelane veze, već ga u njegovoj fosi održavaju: bubrežna vaskularno-nervna peteljka, bubrežni omotači, vezivno tkivo između retroperitonealnih organa i intraperitonealni pritisak.

Bubreg obavijaju tri omotača od površine ka dubini: fascija, masna i fibrozna čaura. Bubrežna fascija potiče od transverzalne fascije, koja se na spoljašnjoj ivici bubrega deli na prednji i zadnji list. Prednji list prelazi preko prednje strane bubrega, vaskularno-nervne peteljke, bubrežne karlice i nadbubrežnih žlezda, pa preko kičmenog stuba nastavlja na suprotnu stranu. Zadnji list bubrežne fascije oblaže zadnju stranu istih ovih struktura i prirasta za bočnu stranu kičmenog stuba. Bubrežne lože desnog i levog bubrega međusobno ne komuniciraju. Masna čaura (*capsula adiposa*) predstavlja sloj masnog tkiva između bubrežne fascije i fibrozne čaure, i ona sprečava veća pomeranja bubrega tokom naglih pokreta tela. Debljina ovog polutečnog sloja je 2 do 4 cm. Fibrozna čaura (*capsula fibrosa*) je tanka, providna, srasla sa površinom bubrega, oblažući njegov parenhim, a preko hilusa bubrega ulazi u sinus, gde pokriva njegove zidove te se prebacuje na bubrežnu karlicu koju takođe pokriva.

Bubrežni parenhim se sastoji od spoljašnje kortikalne (*cortex renis*) i unutrašnje medularne (*medulla renis*) zone. Koru bubrega čini parenhim između kapsule i medule, koji zalazi među piramide, formirajući Bertinijeve bubrežne kolumne. Medulu bubrega čine Malpigijeve piramide, oblika kupe, čiji su vrhovi usmereni ka bubrežnom sinusu, a baza ka spoljašnjoj ivici bubrega. Svaki bubreg sadrži 8 do 10 piramida, raspoređenih u tri sloja. Vrhovi piramida prodiru u bubrežni sinus, gde na njegovim zidovima prouzrokuju ispupčenja - bubrežne kvržice (papile). Na vrhu ovih kvržica nalazi se 15 do 20 tačkastih otvora (foramena), kroz koje se izliva mokraćna iz završnih delova mokraćnih kanalića, koji se nalaze u piramidama, u izvodni sistem bubrega. Od baza svake piramide, polazi 500-600 malih, šiljastih nastavaka, koji su vrhom usmereni ka površini bubrega do koje ne stižu, završavajući se 1-2 mm ispod fibrozne čaure, formirajući Ferreinove piramide.

Izvodni sistem bubrega čine 8 do 10 malih čašica (*calyces renales minores*), koje širom bazom obuhvataju vrh Malpigijevih piramida, a užom bazom se međusobno spajaju u velike čašice (*calyces renales majores*). Velike čašice nastaju spajanjem 3-4 male čašice, i najčešće postoje samo dve, za gornji i donji pol, ređe postoji srednja velika čašica. Spajanjem

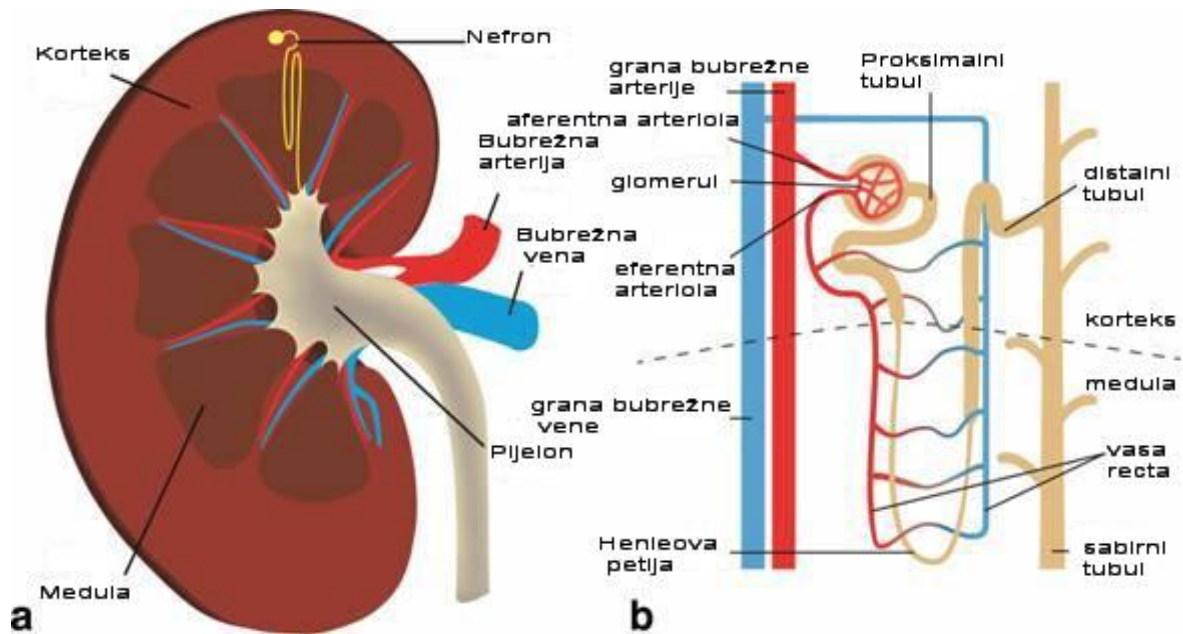
velikih čašica, nastaje prošireni deo mokraćnih puteva, bubrežna karlica (*pyelon*). Ona je oblika levka, spljoštena od spreda put nazad, smeštena u sinusu. Uži kraj levka je van bubrega, i od njega polazi mokraćovod (ureter). Ureter je sluzokožno-mišićni kanal, dužine oko 30 cm, koji sprovodi urin do mokraćne bešike (1). (Slika 1.)



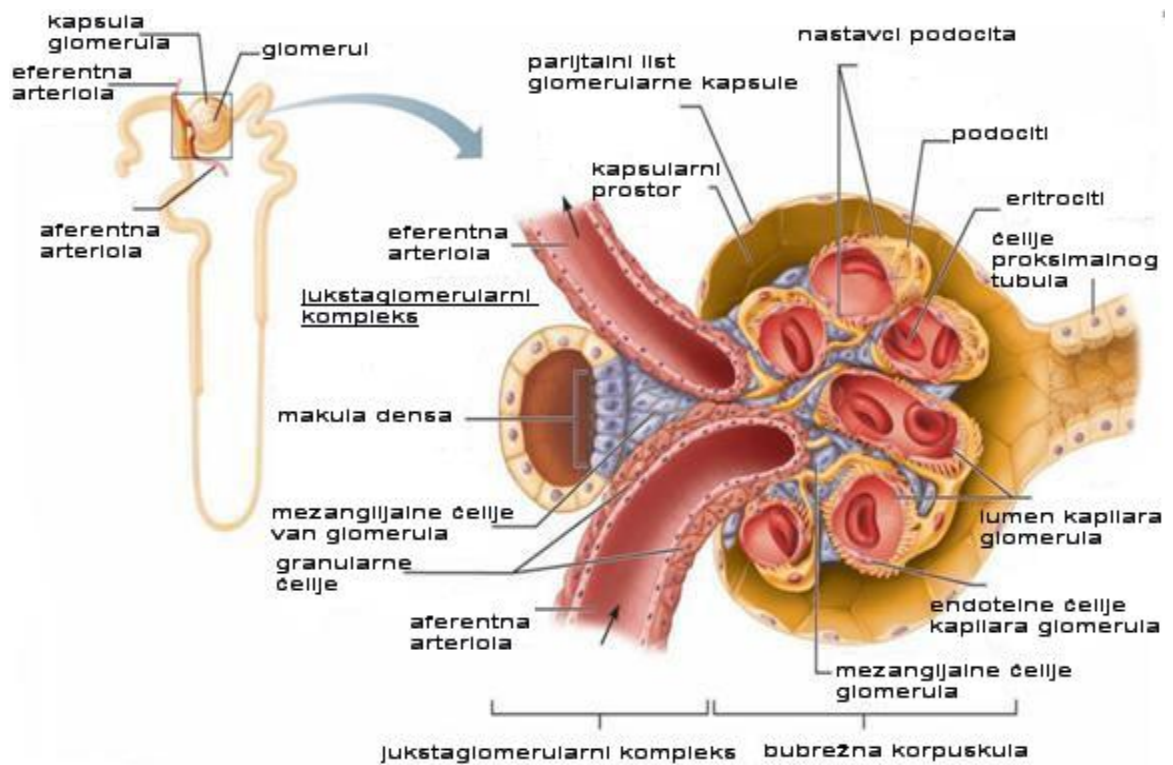
Slika 1. Građa bubrega (https://sh.wikipedia.org/wiki/Bubreg#/media/File:Kidney_PioM.png, preuzeto 11.8.2018.)

Manje anatomske i funkcionalne jedinice bubrega su: lobus (jedna Malpigijeva piramida sa delom kore iznad njene baze i delovima susednih kolumni koje je okružuju) i lobulus (jedna Ferreinova piramida i delovi korteksa koji je okružuju).

Nefron je osnovna sekretorna jedinica bubrežnog parenhima (Slika 2). Svaki bubreg ima oko 1,2 miliona nefrona koji samostalno vrše funkciju tj. stvaraju mokraću. Nefron čine glomerul i tubul (Slika 3).



Slika 2. a. Koronalni presek bubrega, b. Šematski dijagram nefrona (2)



Slika 3. Anatomija nefrona i glomerula

(<https://homesecurity.press/quotes/urinary-system-nephron-anatomy-diagram.html>, preuzeto 11.8.2018.)

Glomerul je splet gusto izuvijanih kapilara koji povezuju dovodnu sa odvodnom arteriolom. Krv putem dovodne arteriole ulazi u glomerul, filtrira se i izlazi putem odvodne arteriole. Glomerul je okružen Bowmanovom kapsulom, i gradi početni deo nefrona loptastog izgleda, koji ima ulogu u filtraciji mokraće.

Bowmanova kapsula predstavlja vezu glomerula sa tubulima. Izgrađena je od dva lista, spoljašnjeg - parijetalnog koji ga odvaja od okolnog parenhima i unutrašnjeg - visceralnog lista. Između ova dva lista je interkapsularni prostor u koji se filtrira primarna mokraća kao filtrat krvi.

Bubrežni tubul je nastavak koji polazi od šupljine Bowmanove kapsule, proteže se do sabirnog tubula. Bubrežni tubul se sastoji iz: proksimalnog izuvijanog tubula, Henleove petlje u obliku slova U i distalnog izuvijanog tubula. Na Henleovoj petlji se razlikuje nishodni krak, teme i ushodni krak. Proksimalni i distalni tubul su uglavnom unutar kore bubrega, a Henleova petlja je duboko u meduli. U bubrežnim tubulima se vrši reapsorpcija pojedinih supstanci (oko dve trećine vode i soli) i nastaje definitivna mokraća. Sabirni tubuli se pružaju kroz Malpigijeve piramide, gde se spajaju i otvaraju na vrhovima piramida prazneći se u izvodni sistem bubrega.

Bubrežna arterija je parna grana abdominalne artrije, koja vaskularizuje bubreg. U bubrežnom sinusu se deli na 2-4 završne grane, koje pre ulaska u parenhim bubrega se dele na interlobarne (međurežanjske) arterije. Ove arterije prolaze kroz Bertinijeve stubove do baze Malpigijevih piramida, gde skreću pod pravim uglom, prelazeći u lučne arterije (arkuate) dajući ushodne i nishodne grane duž baze piramide. Vene su pratilje istoimenih arterija, u bubrežnom sinusu formiraju bubrežnu venu, koja je ispred bubrežne arterije i uliva se u donju šuplju venu.

Inervacija bubrega potiče od simpatičkih i parasimpatičkih vlakana celijačnog plexusa (1).

1.2 . FIZIOLOGIJA BUBREGA

Osnovna uloga bubrega je da održavaju balans telesnih tečnosti filtracijom i sekrecijom metabolita i minerala iz krvi i njihovom ekskrecijom u urin (3,4).

Koncentracija materija u krvi koje se iz organizma izlučuju urinom (urea, kreatinin) direktno zavisi od jačine glomerularne filtracije. Kada je zbog nebubrežnih (npr. pad arterijskog krvnog pritiska, a time i filtracionog pritiska) ili bubrežnih (npr. smanjenje broja glomerula usled bolesti bubrega) uzroka smanjena glomerulska filtracija, dolazi do nakupljanja tih materija u organizmu (5).

Održavajući homeostazu, bubrezi imaju ekskretornu, endokrinu i regulatornu funkciju.

Bubrezi imaju ulogu da oslobode telo od nepotrebnih materija koje su unete ili proizvedene metabolizmom, kao i da kontrolišu zapreminu i sastav telesnih tečnosti. Bubrezi filtracijom plazme uklanjaju supstance iz filtrata tako što ih izlučuju mokraćom, dok supstance koje su neophodne organizmu vraćaju u krv (6).

Preko bubrega se iz organizma uklanjaju: neproteinska jedinjenja (kreatinin, urea i mokraćna kiselina), brojne organske kiseline (aminokiseline), neorganske supstance natrijum, kalijum, hlorid, kalcijum, magnezijum, bikarbonat. Glomerulska filtracija i tubulska sekrecija održavaju konstantan optimalan sastav krvi i drugih telesnih tečnosti (5).

Endokrina funkcija bubrega se ogleda u stvaranju renina, eritropoetina, prostaglandina. Bubrezi imaju ulogu u regulaciji arterijskog pritiska, acidobazne ravnoteže. Tokom produženog gladovanja bubrezi stvaraju glikozu iz amino kiselina. Usled oštećenja funkcije bubrega može se izmeniti i njegova endokrina uloga. Kod oštećene funkcije bubrega može da se poremeti stvaranje eritrocita, te se razvija anemija, a usled poremećaja stvaranja renina i prostaglandina remeti se regulacija krvnog pritiska.

U bubrežima se vrši razgradnja insulina, glukagona i aldosterona. U bubrežima se odigrava i hidrosilacija 25-hidroksi holekalciferola pri čemu nastaje 1,25-dihidroksi holekalciferol, najaktivniji oblik vitamina D. Hronično bubrežno oštećenje prati poremećaj strukture kostiju usled izmenjenog metabolizma vitamina D i sekundarno povišenih nivoa paratireoidnog hormona (7).

1.3. DIJABETES MELITUS (DM)

Američka asocijacija za dijabetes (ADA) i Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definišu dijabetes melitus kao kompleksnu hroničnu bolest koju karakteriše povišen nivou glukoze u krvi, što vremenom dovodi do ozbiljnog oštećenja srca, krvnih sudova, očiju, bubrega i nerava. Ova metabolička bolest nastaje zbog nedovoljne sekrecije insulina u pankreasu ili kada telo ne može da iskoristi proizvedeni insulin ili zbog postojanja oba ova poremećaja (8).

Sa porastom životne dobi, posebno posle 65. godine života, raste učestalost dijabetes melitusa, te u ovoj populaciji dijabetes melitus predstavlja značajan zdravstveni i socijalno-medicinski problem.

1.4. KLASIFIKACIJA DIJABETES MELITUSA

Prema patogenetskim mehanizmima nastanka, dijabetes je aktuelno podeljen na 4 osnovna tipa (9):

1. tip 1 dijabetesa - nastaje zbog autoimunog oštećenja β ćelija, usled čega dolazi do potpunog nedostatka insulina;
2. tip 2 dijabetesa - dominantno nastaje zbog insulinske rezistencije i relativnog deficita insulina, uz dalji progresivni pad β ćelijske funkcije pankreasa tokom evolucije dijabetesa;
3. drugi specifični oblici dijabetesa - dijabetes uzrokovan drugim faktorima, kao što su pankreatitis, cistična fibroza, dijabetes izazvan lekovima ili hemikalijama (nakon transplanacije bubrega, lečenje HIV/AIDS);

- gestacijski dijabetes - dijabetes dijagnostikovano u drugom ili trećem trimestru trudnoće.

Klasifikacija je neophodna radi određivanja terapije, ali se kod nekih osoba nije moguće izjasniti da li pripadaju tipu 1 ili 2 u trenutku postavljanja dijagnoze.

1.5. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETES MELITUSA TIP 2

U svetu živi oko 425 miliona ljudi sa dijabetesom. Procenat obolelih od dijabetesa melitusa tip 2 raste širom sveta. Uočljiv je porast incidence u zemljama u razvoju i u nerazvijenim zemljama. Zabrinjavajući podaci su da na jednog dijagnostikovano, dolazi najmanje jedna osoba koja ima dijabetes, ali bez postavljene dijagnoze. Smatra se da u Srbiji od dijabetesa melitusa boluje oko 800 000 osoba. Dijabetes melitus je prema Nacionalnom vodiču kliničke prakse za dijagnostiku i lečenje po učestalosti četvrti uzrok smrtnosti u Srbiji, gde godišnje umre oko 3000, dok u Evropi umre oko 155000 ljudi. Srbija se nalazi u grupi zemalja Evrope sa visokom stopom umiranja od dijabetesa. U zemljama u razvoju živi najviši broj (80%) obolelih, a tamo se i očekuje najveći porast broja obolelih. Ukoliko se ništa ne preduzme, doći će značajnog porasta broja obolelih. Preko 90% obolelih ima tip 2 dijabetesa, koji je najčešći u uzrastu između 40-59 godina starosti, a u poslednje vreme se sve češće viđa i kod mlađih ljudi. Rizik oboljevanja je kod oba pola približno isti (10).

1.6. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK DIJABETES MELITUSA TIP 2

Dijabetes melitus (DM) tip 2 nastaje interakcijom genetskih i metaboličkih faktora. Etnička pripadnost, pozitivna porodična anamneza udružena sa gojaznošću, nezdravom ishranom, fizičkom neaktivnošću i pušenjem povećava rizik za nastanak bolesti. Povećan unos masti, zasićenih masnih kiselina i neadekvatna upotreba vlakana u ishrani povećavaju rizik za DM tip 2 (11-13).

Upotreba šećerom zaslađenih pića takođe povećava rizik za nastanak DM tip 2 (11,14-16). Ishrana u ranom detinjstvu utiče na rizik nastanka dijabetesa zajedno sa niskom ili visokom telesnom težinom. Aktivno pušenje povećava rizik od tipa 2 dijabetesa, sa visokim rizikom među strasnim pušačima (17). Rizik ostaje povišen i nakon 10 godina od prestanka pušenja.

Faktori rizika za gestacijski dijabetes su: trudnoća u kasnijem reproduktivnom periodu, gojaznost, prekomerni porast telesne mase tokom trudnoće, pozitivna porodična anamneza, gestacijski dijabetes tokom prethodne trudnoće i povećane vrednosti glukoze u urinu tokom trudnoće (18). Dijabetes u trudnoći i gestacijski dijabetes povećavaju rizik od gojaznosti i dijabetesa tipa 2 kod potomstva.

1.7. DIJAGNOSTIKA DIJABETES MELITUSA TIP 2

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i Internacionalne dijabetesne federacije (IDF) određivanje glikemije iz venskog uzorka plazme je osnova testiranja glukoze tolerancije.

Dijagnostički kriterijum prema SZO za dijabetes je ukoliko su vrednosti glikemije našte $\geq 7,0$ mmol/l.

Oralni glukozni test tolerancije (OGTT) je potrebno primeniti kod osoba sa glikemijom 6,1-6,9 mmol/l našte, radi određivanja glukoze tolerancije. Test se izvodi sa 75g glukoze, i ukoliko vrednosti glikemije budu $\geq 11,1$ mmol/l u 120 minutu, može se postaviti dijagnoza dijabetesa.

Međunarodni ekspertski komitet, Američke asocijacije za dijabetes (ADA), Evropske asocijacije za studije u dijabetesu (EASD) i Internacionalne dijabetesne nefropatije (IDF), osnovane 2008. godine, dao je preporuke da je vrednost glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) senzitivna i specifična za postavljanje dijagnoze dijabetesa. Vrednost HbA1c $\geq 6,5\%$ je kriterijum za postavljanje dijagnoze dijabetesa i identifikaciju osoba sa povišenim rizikom za retinopatiju.

Ukoliko glikemija u slučajnom uzorku krvi bude $\geq 11,1$ mmol/l uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj masi) može se postaviti dijagnoza dijabetesa (10).

1.8. SKRINING DIJABETES MELITUSA TIP 2

1. Osobe sa vrednostima HbA1c između 6,0-6,5 % predstavljaju visoko rizičnu populaciju za ispoljavanje dijabetesa, te ih treba uključiti u programe prevencije tipa 2 dijabetesa.

2. Američka asocijacija za dijabetes predlaže skrining za ranu detekciju tipa 2 dijabetesa kod asimptomatskih osoba, sa prekomernom telesnom težinom (BMI ≥ 25 kg/m²) nakon 45 godine života, ukoliko imaju faktore rizika za razvoj dijabetesa.

Faktori rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa (jedan ili više):

- a) fizička neaktivost
- b) žene kod kojih je tokom trudnoće registrovan gestacijski dijabetes ili one kod kojih se dobija podatak o makrozomiji na porođaju (TT novorođenčadi > 4000 g)
- c) hipertenzija (krvni pritisak $\geq 140/90$)
- d) dislipoproteinemija (HDL-h $< 0,90$ mmol/l i/ili Tg $\geq 2,82$ mmol/l)
- e) žene sa dijagnozom policističnih jajnika
- ž) osobe sa prethodno registrovanim poremećajem glukoze tolerancije i izmerenom vrednošću HbA1c $\geq 5,7\%$

- g) stanja povezana sa insulinskom rezistencijom (akantozis nigrikans, gojaznost)
- h) osobe sa kardiovaskularnim oboljenjima.

Ako su rezultati testa uredni, savetuje se retestiranje nakon tri godine. Takođe, preporučuje se češće testiranje pacijenata sa predijabetesom (jednom godišnje) i onih koji imaju više pridruženih faktora rizika.

3. Za testiranje se mogu koristiti i standardni dijagnostički kriterijumi - glikemija našte, HbA1c, 2h OGTT (10).

1.9. KLINIČKA SLIKA DIJABETES MELITUSA TIP 2

Dijabetes melitus je hronično i doživotno oboljenje koje zahteva kontinuirano praćenje i lečenje. Težina kliničke slike zavisi od stepena deficita insulina (19). Simptomi tipa 2 dijabetesa najčešće su blagi, te je osoba sposobna da normalno živi i obavlja svoje aktivnosti. Isto tako klinička slika može biti teška da ugrožava život obolelog uz razvoj brojnih komplikacija u koje spadaju ishemijska bolest srca, moždani udar, dijabetesno stopalo, retinopatija, neuropatija i nefropatija. U većini slučajeva bolest je često neprepoznata i otkriva se kada su već prisutne komplikacije.

Klasični simptomi dijabetesa su: poliurija (učestalo mokrenje), polidipsija (pojačana žeđ), polifagija (pojačana glad) i gubitak težine. Mogu da se jave i: zamagljen vid, suvoća vidljivih sluzokoža i kože, svrab kože i anusa, trnjenje prstiju, smanjena osetljivost kože, ponavljajuće vaginalne infekcije, umor, miris na aceton, mišićna slabost i grčevi.

1.10. LEČENJE DIJABETES MELITUSA TIP 2

Terapija svakog pacijenata, odnosni se na:

1. lečenje poremećaja glikoregulacije,
2. lečenje poremećaja metabolizma lipoproteina,
3. lečenje gojaznosti,
4. lečenje povišenog pritiska.

Terapijski postupci:

Medicinsko-nutritivna terapija:

- a. terapija ishranom koja podrazumeva odgovarajući dnevni kalorijski unos prema stanju telesne uhranjenosti i profesiji, sastav i raspored obroka,
- b. terapija fizičkom aktivnošću prema fizičkoj spremnosti i navikama pacijenta.

Medikamentozna terapija

- a. primena oralnih antihiperglikemika ili drugih oblika neinsulinske terapije,
- b. primena insulinske terapije (10).

1.11. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETES MELITUSA TIP 2

1. DIJABETESNA KETOACIDOZA - je najteža i najčešća komplikacija dijabetesa. Klinička slika obuhvata: poliuriju, nokturiju, žeđ, mučninu, povraćanje, duboke izdisaje, pospanost, konfuziju, komu, nagli gubitak telesne težine, mišićnu slabost, poremećaj vida, bol u trbuhu, grčeve u mišićima, hipotermiju, hipotenziju i tahikardiju, smanjenu elastičnost kože i leukocitozu.

2. LAKTATNA ACIDOZA - nastaje zbog narušene ravnoteže stvaranja i potrošnje laktata, pri čemu dolazi do porasta vrednosti laktata više od 5 mmol/l.

3. DIJABETESNO NEKETOGENO HIPEROSMOLARNO STANJE

4. HIPOGLIKEMIJA - kao komplikacija terapije dijabetesa (10).

1.12. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETES MELITUSA TIP 2

1. DIJABETESNA RETINOPATIJA - dijabetes je najčešći uzrok slepila kod radno sposobne populacije, i ono je 25 puta češće kod obolelih od dijabetesa nego kod opšte populacije. Teža oštećenja vida usled dijabetesa se mogu sprečiti kod velikog broja pacijenata dobrom metaboličkom kontrolom dijabetesa i redovnim kontrolama kod oftalmologa.

2. DIJABETESNA OBOLJENJA BUBREGA I URINARNOG TRAKTA - ova grupa komplikacija obuhvata atonije i upale mokraćne bešike, asimptomatske bakteriurije, akutne i hronične pijelonefritise i dijabetesnu nefropatiju. Dijabetesna nefropatija spada u jednu od najtežih kasnih komplikacija dijabetesa, koja dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije i smrti.

3. KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA - u čijoj osnovi je rani i ubrzani proces ateroskleroze. U ove komplikacije se ubrajaju arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna, periferna vaskularna bolest, dijabetesno stopalo.

4. DIJABETESNA NEUROPATIJA - najčešće se ispoljava u formi distalne simetrične senzomotorne polineuropatije. Smatra se da je posle pet godina trajanja dijabetesa, prisutna kod 50% bolesnika sa dijabetesom posebno starijih od 65 godina.

5. INFEKCIJE - dijabetes povećava opštu sklonost ka infekcijama, jer hiperglikemija redukuje aktivnost fagocitnih ćelija i imunološki odgovor organizma. Česte su urinarne infekcije, pijelonefritisi, apscesi bubrega, gljivične infekcije, infekcije respiratornog i gastrointestinalnog trakta (10).

1.13. DIJABETESNA NEFROPATIJA (DN)

Dijabetesna nefropatija je jedna od mnogobrojnih komplikacija dijabetes melitusa tip 2 koja se završava terminalnom bubrežnom insuficijencijom. DN spada u grupu hroničnih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Klinički se definiše kao postojanje perzistentne proteinurije udružene sa retinopatijom i hipertenzijom, a da pri tome oboleli nemaju infekciju mokraćnih puteva, neko drugo oboljenje bubrega ili srčanu insuficijenciju.

Američka fondacija za bubrežnu, stadijume hronične bolesti bubrega, odnosno dijabetesnu nefropatiju, klasifikuje prema vrednostima jačine glomerularne filtracije (JGF) i nalazu albuminurije u pet stadijuma. Do promene JGF dolazi pre pojave vidljivih znakova poremećene funkcije bubrega (20).

Faze razvoja dijabetesne nefropatije:

I - glomerulska hiperfiltracija (albuminurija < 30 mg/24h i JGF > 100 ml/min/1.73m²)

II - normoalbuminurija

III - incipijentna nefropatija – mikroalbuminurija (albuminurija 30–300 mg/24h, JGF 90-100 ml/min/1.73m²)

IV - manifestna proteinurija – makroalbuminurija (albuminurija > 300 mg/24h, JGF 60-89 ml/min/1.73m²)

V - bubrežna insuficijencija – masivna albuminurija i JGF < 59 ml/min/1.73m² (10,21).

Prve tri faze bolesti su klinički nemanifestne. Pojava perzistentne mikroalbuminurije definiše stadijum incipijentne nefropatije i predstavlja prediktor za razvoj klinički manifestne nefropatije. U četvrtoj fazi se javlja makroalbuminurija/proteinurija uz dalji pad jačine glomerularne filtracije, te dolazi do daljeg napredovanja bubrežne insuficijencije u terminalnu fazu, uz istovremeni povećani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Stoga je važno identifikovati pacijente sa rizikom od dijabetesne nefropatije, kao i one sa visokim rizikom za progresiju u terminalnu fazu bubrežne bolesti (22-25).

Za dijagnozu dijabetesne nefropatije potrebna su bar dva pozitivna nalaza mikroalbuminurije i/ili makroalbuminurije uz odsustvo urinarne infekcije, prethodnog intenzivnog fizičkog napora ili drugih činilaca koji mogu privremeno povećati izlučivanje proteina putem urina.

Za detekciju proteinurije i albuminurije se koristi jutarnji uzorak urina ili 24-časovni urin. U jutarnjem urinu se određuje albumin/kreatinin odnos, a u 24h urinu klirensa kreatinina i/ili proteinurija (normalno: < 30 ; mikroalbuminurija: 30–300; makroalbuminurija: > 300 mg/mg kreatinina). Određivanje samo albumina u jutarnjem uzorku urina bez određivanja i kreatinina je manje pouzdano i povezano sa više lažno pozitivnih ili negativnih rezultata.

Procena nivoa jačine glomerularne filtracije (JGF) se određuje na osnovu brojnih formula, a najčešće korišćene su: MDRD (*Modification of diet in renal disease*) ili CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formule, na osnovu nivoa serumskog

kreatinina, godina starosti i pola pacijenta. Izolovana upotreba JGF kao dijagnostičkog parametra je suboptimalna u ranim stadijumima bolesti.

MDRD

$$\text{JGF (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times (\text{god.})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ako je žena})$$

CKD EPI

$$\text{JGF (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{kreatinin}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{godine}} \times 1.018 \text{ [ako je žena]}$$

$k = 0.7$ za žene/ 0.9 za muškarce
 $\alpha = -0.329$ za žene/ -0.411 za muškarce

1.14. RADIOLOŠKE MOGUĆNOSTI PRIKAZA BUBREGA

Do uvođenja imidžing tehnika, direktan prikaz parenhima bubrega nije bio moguć. Direktnu vizualizaciju omogućava ultrasonografija (US), kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR). Procena bubrega ultrazvukom i kompjuterizovanim tomografijom, u svakodnevnom radu pruža relevantne informacije o morfologiji, ali ne i o bubrežnoj funkciji.

1.14.1. ULTRASONOGRAFIJA (US)

Ultrasonografija omogućava procenu morfoloških karakteristika bubrega, što podrazumeva veličinu, oblik, položaj, konture, debljinu parenhima i prepoznatljivost kortikomedularnog crteža. Tokom pregleda mogu se uočiti i pridružene promene u smislu postojanja proširenosti izvodnog sistema bubrega, konkremenata, cista, zona inflamacije, prisustva slobodne tečnosti. Metoda je subjektivna, zavisna od lekara koji izvodi pregled i suboptimalnog je kvaliteta kod gojaznih i meteorističnih pacijenata.

Kod hroničnih bubrežnih bolesti, veličina bubrega se smanjuje, a parenhim postaje hiperehogen (26). Studije su pokazale da u poređenju sa veličinom, debljinom korteksa ili parenhima bubrega, ehogenost bubrega ima najjaču korelaciju sa bubrežnim histološkim parametrima, kao što su glomerularna skleroza, tubularna atrofija, intersticijalna fibroza, i intersticijalno zapaljenje (27).

1.14.2. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT)

CT je metoda sa visokom prostornom i vremenskom rezolucijom uz mogućnost istovremenog prikaza bubrega i ostalih abdominalnih organa. Kvalitet slike je relativno nezavisan od prisustva gasa u crevima i konstitucije pacijenta. Standardni CT pregled bubrega za procenu morfologije obuhvata nativnu i seriju sa jodnim intravenskim kontrastom, što značajno izlaže pacijenta jonizujućem zračenju i riziku od nefropatije izazvane kontrastom.

Kontrast koji se koristi tokom pregleda može biti nefrotoksičan, i posebno je nepodoban za pacijente sa bubrežnom disfunkcijom (28). Izlaganje zračenju tokom CT pregleda je 10 puta veće nego kod rentgenskog snimka pluća (26). Rizik za kontrastom izazvanu nefropatiju se uz adekvatnu hidraciju pre snimanja može umanjiti.

1.14.3. MAGNETNO REZONANTNI IMIDŽING (MRI)

Magnetna rezonanca (MR) predstavlja neinvazivnu dijagnostičku proceduru bez upotrebe jonizujućeg zračenja, sa dobrom prostornom i vremenskom rezolucijom. MRI omogućava uvid u morfološke karakteristike bubrega. MR je metoda prvog izbora kod pacijenata koji su alergični na jodni kontrast, trudnica i pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom. Snimanje traje relativno dugo i osjetljivo je na pokrete pacijenta. Pacijenti mogu postati klaustrofobični tokom pregleda, te se snimanje u tim slučajevima mora prekinuti. Upotreba gadolinijumskog intravenskog kontrasta kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, može da izazove nefrogenu sistemska fibrozu.

Razvojem novih magnetno rezonantnih (MR) funkcionalnih tehnika: DWI (*Diffusion weighted imaging*) - sekvenca difuzionog kretanja, DTI (*Diffusion tensor imaging*) - sekvenca difuzionog tenzora / prikaz difuzije molekula vode u vidu vlakana na slici, MRE (*Magnetic resonance elastography*) - magnetno rezonantna elastografija / sekvenca merenja elastičnosti tkiva, BOLD (*Blood oxygen level dependent*) - sekvenca zavisna od stepena oksigenacije krvi, ASL (*Arterial spin labeling*) - sekvenca arterijskog protoka, omogućena je istovremena procena bubrežne morfologije i funkcije (29).

Funkcionalni magnetno rezonantni imidžing predstavlja neinvazivnu analizu bubrežne funkcije, bez upotrebe kontrastnog sredstva.

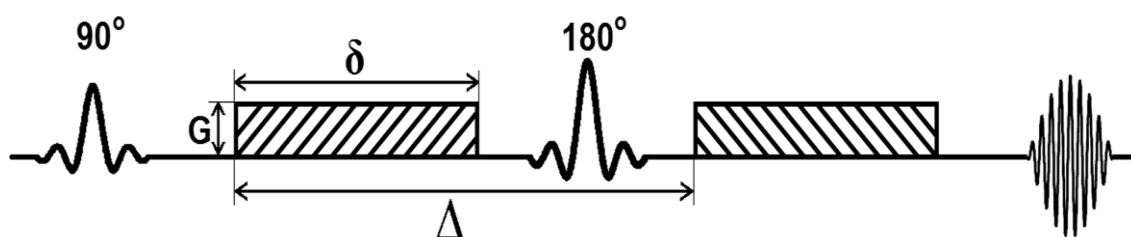
1.14.3.1. DIFUZIONO OTEŽANA SEKVENCA (DWI)

Difuziono otežana sekvenca (*Diffusion weighted imaging* - DWI) rutinski se koristi u neuroimidžingu za procenu intrakranijalnih lezija. DWI abdominalnih organa teško je izvesti zbog brojnih artefakata porekla fizioloških pokreta i heterogenog sastava organa (30,31). Tehnički napredak u DWI pulsnim sekvencama, kao što je kraće vreme trajanja i respiratorna zavisnost akvizicije, omogućili su primenu DWI i na abdominalne organe, pre svega kod difuznih i fokalnih bolesti jetre. DWI može da se koristi za adekvatnije razlikovanje normalnog i patološkog tkiva, i detekciju i karakterizaciju različitih abnormalnosti pre pojave morfoloških promena vidljivih na konvencionalnom MR pregledu. Još jedna prednost DWI sekvence je što ona koristi postojeći tkivni kontrast, te ne zahteva upotrebu egzogenih kontrastnih sredstava.

DWI je MR tehnika koja prikazuje molekularnu difuziju, haotično (Braunovo) kretanje molekula vode u tkivima (32). Ona je senzitivna da detektuje kombinovani efekat mikrocirkulacije krvi i Braunovo kretanje molekula vode (33), tj. efekte kapilarne perfuzije i difuzije molekula vode u ekstarcelularnom ekstravaskularnom prostoru, pružajući istovremeno informacije o perfuziji i difuziji (34).

Slobodni molekuli vode u stanju su neprestanog nasumičnog kretanja (Braunovo kretanje), koje je izazvano toplotnom energijom. U čaši vode, kretanje molekula vode je potpuno nasumično i ograničeno je samo zidovima čaše. Nasuprot tome, kretanje molekula vode u celularnom mikrookruženju ograničeno je njihovom interakcijom sa ćelijskim kompartmanima, uključujući ćelijski zid i intraćelijske organele (35). Drugim rečima, restrikcija difuzije molekula vode direktno je proporcionalna stepenu celularnosti tkiva. U zdravim tkivima, difuziono kretanje molekula vode je neometano, te u takvim tkivima ne postoji poremećaj, odnosno restrikcija. U uslovima kada molekuli ne mogu slobodno da difunduju, dolazi do restrikcije difuzije, koja se registruje kao hiperintenzitet, sa odgovarajućim hipointenznim korelatom na ADC mapi, koja zapravo predstavlja sekvencu izvedenu iz DWI (36). Visoka ADC vrednost ukazuje na povećanu, dok niska na redukovanu pokretljivost molekula vode.

Najčešće korišćena metoda u difuziono otežanom imidžingu je inkorporiranje dva simetrična „motion-sensitizing” (na pokret osetljiva) gradijentna pulsa u T2 otežanoj sekvenci, po jedan na svakoj strani refokusirajućeg pulsa od 180° tj. inkorporiranje bipolarnog gradijenta u spin echo sekvencu, što je prikazano na Slici 4. (2).



Slika 4. Dijagram DWI sekvence. δ je trajanje gradijenta, Δ vreme između dva gradijenta, G je amplituda gradijenta (2).

Ovo se na molekularnom nivou može objasniti činjenicom da difuzioni gradijenti dovode do toga da fazno pomeranje varira u zavisnosti od pozicije, sa svim spinovima koji ostaju u istom položaju (npr. mikrookruženje sa restrikcijom difuzije) duž gradijentne ose, dok se dva pulsa vraćaju u svoje početno stanje. Međutim, spinovi koji su se pomerili (slobodni molekuli vode) biće izloženi različitoj jačini polja tokom drugog pulsa, te se neće vratiti u svoje početno stanje, nego će doći do potpunog faznog pomeraja, što će rezultovati u smanjenom intenzitetu izmerenog MR signala (37). Senzitivnost DWI sekvence može se značajno povećati povećavanjem amplitude, trajanja i temporalnog položaja dva „motion-sensitizing” gradijenta. Ove osobine gradijenata određuju b vrednost koja predstavlja indeks stepena difuzionog otežanja. U kliničkoj praksi koriste se multiple b vrednosti u cilju smanjenja greške prilikom izračunavanja ADC mape i poboljšane tkivne karakterizacije. Visoke b vrednosti, veće od 300 s/mm^2 reflektuju samo uticaj difuzije, a niske b vrednosti su pod uticajem difuzije, perfuzije i tubularnog toka (38-40).

DWI može da kvantifikuje restrikciju kretanja molekula računanjem prividnog koeficijenta difuzije ADC (ADC - *apparent diffusion coefficient*). ADC je kvantitativni parametar izračunat iz DWI, koji se koristi kao mera difuzije (41). Kvantifikacija ADC predstavlja kombinovani efekat kapilarne perfuzije i prave difuzije (34,41-44). Izračunata vrednost ADC koeficijenta izražava se u mm^2/s . ADC se izračunava tokom postprocesinga upotrebom najmanje dve različite b vrednosti (faktor difuzije), jedna bez ($b=0$) i druga sa

korišćenjem difuzionog gradijenta. Preciznija ADC vrednost može se dobiti korišćenjem više DWI slika sa različitim b vrednostima. Krajnja slika, sa različitim ADC vrednostima izračunatim za svaki piksel slike, naziva se ADC mapa. Određivanjem regije od interesa unutar lezije, može se odrediti brojčana ADC vrednost te lezije.

Izraz prividni se koristi u ADC-u jer je pravi koeficijent „in vivo“ skoro nemoguće izmeriti zbog jakog uticaja makroskopskog kretanja tkiva npr. disanje, pulsiranje krvi, protok krvi i peristaltički pokreti. Pošto je ADC vrednost veoma osetljiva na kretanje, svako dobrovoljno i nedobrovoljno kretanje može negativno uticati na merenje (45). ADC je veći od pravog koeficijenta difuzije zbog difuzionog efekta molekula tkiva i vode, mikroskopske perfuzije, vrtložnih struja i polja nehomogenosti (46). Snimanje sa jednim dugim zadržavanjem daha je dobra opcija, ali nije praktična za pacijente. Merenje tokom slobodnog disanja ima praktičniji pristup.

Pregled bubrega pomoću DWI može da se radi u aksijalnoj ili koronalnoj ravni. Pregled u koronalnoj ravni omogućava lakše obuhvatanje celih bubrega, ali je zavisniji od respiratornih pokreta (47).

Potrebno je napomenuti da ADC mapa loše prikazuje anatomske detalje, te se mora analizirati zajedno sa drugim MR slikama, uključujući DWI sekvence sa različitim b vrednostima, anatomskim slikama visoke rezolucije, i ukoliko je aplikovano kontrastno sredstvo, postkontrastnim slikama.

Magnetna rezonanca je dokazano najbolji metod za merenje koeficijenta difuzije vode (48).

Difuzija u bubrezima interesantna je za ispitivanje, zbog kompleksne anatomske strukture i fiziologije, velikog protoka krvi, vaskularnog volumena i funkcije transporta vode (48-50). Transport vode u nefronima i resorpcija u bubrežnim tubulima mogu imati značajan uticaj na ADC vrednosti. Zbog svega spomenutog ADC bubrega je više u odnosu na druge abdominalne organe. Slobodna difuzija molekula vode u bubrezima je ometana preprekama, kao što su ćelijske membrane i intersticijalni matriks (47).

DWI tehnika se koristi za procenu izmenjenosti bubrežne funkcije u različitim bolestima (obstruktivna nefropatija, dijabetesna nefropatija, odbacivanje transplantiranog bubrega, difuzne bubrežne bolesti...) (51). Pogoršanje bubrežne funkcije, dovodi do redukcije reapsorpcije vode, tj. nižeg prenosa vode kroz intersticijalni prostor. Ovo potencijalno redukuje difuziju. Nastala fibroza u bubrežnom parenhimu takođe redukuje difuziju vode (2).

1.14.3.1.a Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence

T2 „Shine through” efekat

Spin echo sekvence koje se koriste za difuziono otežane sekvence su T2 otežane, i intenzitet signala tkiva zavisi od T2 signala i stepena slabljenja signala nakon aplikacije „motion-sensitizing” gradijentnih pulseva. Stoga, u tkivima sa veoma dugim T2 vremenom relaksacije, jak T2 signal može biti pogrešno protumačen kao restrikcija difuzije, što je fenomen poznat kao T2 „shine through” efekat. Najjednostavniji način razlikovanja restrikcije

difuzije i T2 „shine through” je generisanje ADC mape, gde se restrikcija vidi kao nizak intenzitet signala, dok se T2 „shine through” vidi kao hiperintenzitet.

Susceptibility artefakt

Prilikom akvizicije difuziono otežane sekvence koristi se ehoplanarna sekvenca koja je posebno osetljiva na nehomogenost magnetnog polja. Upotreba ehoplanarne sekvence je poseban izazov pri pregledu abdomena, zbog prisustva vazduha unutar creva i baze pluća (52). Susceptibility artefakt može se umanjiti skraćanjem vremena eha i povećanjem širine frekventnog područja.

Artefakt kretanja

Artefakt kretanja kao posledica multiplih organa koji se konstantno pomeraju je glavni uzrok smanjenja kvaliteta slika u difuziono otežanom imidžingu celog tela. Smanjenje ovih artefakata može se postići povećanjem brzine akvizicije slika i korišćenjem paralelnog imidžinga.

1.14.3.2. DIFUZIONA TENZOR SEKVENCA (DTI)

DTI je metod koji je obuhvatniji od standardnog DWI. Koristi se najviše u neuroimidžingu za procenu odnosa vlakana kortikospinalnog puta i intrakranijalnih lezija. DTI ne daje samo informacije o pokretljivosti molekula vode unutar organa, već i o pravcu njenog pružanja unutar tkiva. DTI je trodimenzionalni metod koji prati pravac pružanja difuzije molekula vode. Kvantifikacija pravca pružanja molekula vode unutar tkiva prikazana je u vidu frakcione anizotropije (FA). FA je skalirana od 0 (izotropija) do 1 (anizotropija).

U većini abdominalnih organa molekuli vode su slobodni da difunduju približno jednako u svim pravcima (izotropija, FA=0), dok u bubrezima postoji izuzetak. Naime ovi organi imaju radijalno orijentisane tubule, sabirni sistem i krvne sudove u meduli koji usmeravaju difuziju molekula u jednom pravcu (anizotropija, FA=1) od korteksa ka papili, te imaju visoku FA vrednost jer je kretanje vode usmereno u jednom pravcu (53-56). Kod zdravih bubrega procenat orijentacije je veći u meduli nego u korteksu, zbog radijalne strukture (39% naspram 22%) (53).

Glavna orijentacija difuzije molekula vode je duž najdužeg vektora, koji može biti kolorno kodiran ili u vidu sive skale (crno = 0, bez određenog pravca, bela = 1, potpuna anizotropija uz kvantitative FA vrednosti) na FA mapi (4). Kolorni prikaz pruža uvid u pravac difuzije molekula vode (57). Intenzitet boje je proporcionalan frakcionoj anizotropiji (57-59).

Da bi se procenila anizotropija tkiva potrebna je primena difuzionog gradijenta u više pravaca, minimalno 6. Broj pravaca duž kojih će se primeniti difuzioni gradijent utiče na vreme trajanja pregleda i na kvalitet evaluacije tkiva.

Kvantifikacija difuzionih koeficijenata (ADC i FA) omogućena je na mapama difuzije, gde se meri u regijama od interesa u korteksu i meduli na DWI i DTI sekvencama.

ADC izražava količinu difuzije, a DTI pravac difuzije. Na trodimenzionalnom prikazu crvene zone predstavljaju visoke, a plave niske ADC i FA vrednosti.

1.14.3.3. TRAKTOGRAFIJA

Traktografija je jedan od najmoćnijih alata, razvijena da pomogne u tumačenju slika. Primarna svrha traktografije je da razjasni orijentacionu arhitekturu tkiva, integriranjem puteva difuzije (59). Ona predstavlja trodimenzionalne grafičke mape, koje ilustruju tkivnu mikrostrukturu praćenjem pružanja vlakana. Vlakna su prekinuta kada stignu u područje bubrega sa niskom anizotropijom. Traktografija bubrega prikazuje radijalni pravac difuzije, zbog radijalno orijentisanih anatomskih struktura.

1.15. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA BUBREŽNE FUNKCIJE

Bubrežna funkcija se u svakodnevnom radu procenjuje na osnovu merenja koncentracije kreatinina, uree, mokraćne kiseline u serumu i procene jačine glomerularne filtracije (JGF) (60). Procena bubrežne funkcije se može načiti i na osnovu klirensa kreatinina i/ili proteinurija u 24 časovnom urinu. Dugotrajno povećanje ovih markera, a posebno kreatinina ukazuje na disfunkciju prouzrokovanu reverzibilnim i ireverzibilnim bubrežnim oboljenjima.

1.15.1. KREATININ

Kreatinin se sintetiše u bubrezima, jetri i pankreasu, te se putem krvi transportuje do drugih organa kao što su mišići i mozak, gde se fosforiliše do visoko-energetskog jedinjenja fosfokreatina. Međusobno prevođenje kreatina i fosfokreatina je osobina metaboličkih procesa koji se odigravaju pri mišićnim kontrakcijama. Izvesna količina slobodnog kreatina u mišićima spontano se prevodi u anhidrid kreatinin. Pošto je količina endogeno stvorenog kreatinina proporcionalna mišićnoj masi, njegova produkcija zavisi od starosti i pola. Iako je stvaranje i izlučivanje kreatinina u velikoj meri konstantno tokom dana, male količine kreatinina se reapsorbuju na nivou tubula, a neznatna količina (7-10%) se pojavljuje u urinu usled tubularne sekrecije (61).

Kreatininemija zavisi od pola, starosne dobi i rase pa je i zato nepouzdana za procenu JGF (62). Koncentracija kreatinina menja se zbog promena ishrane kao što su mali ili prevelik unos proteina, malnutricija, kao i pri amputaciji ekstremiteta, dužem ležanju u bolnici, kod ciroze jetre, inflamacije i drugih hroničnih bolesti (npr. maligniteti, teške kardiovaskularne bolesti). Koncentraciju kreatinina povećavaju lekovi koji inhibiraju njegovu sekreciju u tubulima (cimetidin, trimetoprim) ili inhibiraju njegovu gastrointestinalnu degradaciju (antibiotici širokog spektra), a da pri tom JGF može da ostane nepromenjena (63).

Posebnu vrstu problema pri upotrebi serumskog kreatinina za procenu JGF predstavlja način određivanja koncentracije kreatinina u serumu. Laboratorije za određivanje koncentracije kreatinina u serumu najčešće koriste Jaffeovu metodu, koja se zasniva na

kolorimetrijskom merenju narandžasto obojenog kompleksa koji kreatinin gradi sa alkalnim pikratom. Pouzdanost ove metode ograničava prisustvo različitih interferirajućih supstanci kao što su acetoacetat, askorbinska kiselina, fruktoza, piruvat, cefalosporini i neke druge endogene nekreatininske hromogene supstance koje dovode do smanjenja analitičke specifičnosti ove metode. Takođe, visoke vrednosti bilirubina mogu uzrokovati lažno niske vrednosti kreatinina (64). Prisustvo interferirajućih supstanci kao što su glukoza i acetoacetat predstavlja problem za monitoring osoba obolelih od dijabetesa s obzirom da se oštećenje bubrega često može pojaviti i pre manifestacije šećerne bolesti te je neophodna pravovremena i tačna procena stanja bubrega.

Promene u koncentraciji kreatinina u serumu mogu kasniti i par dana u odnosu na aktuelnu promenu JGF (65).

1.15.2. KLIRENS KREATININA

Klirens kreatinina se meri tako što se urin sakuplja 24 sata. Tokom perioda sakupljanja urina, uzima se krv za utvrđivanje koncentracije kreatinina u serumu. Nedostatak metode su problemi oko nekompletnog sakupljanja urina. Nekompletno prikupljanje urina može dovesti do velike greške u određivanju klirensa kreatinina. Pokušaji da se uvedu u rutinsku praksu kraći periodi sakupljanja urina nisu opravdali očekivanja i nisu poboljšali osetljivost procene JGF pomoću klirensa kreatinina (66).

1.15.3. JAČINA GLOMERULARNE FILTRACIJE (JGF)

Jačina glomerularne filtracije procenjuje proces filtracije u glomerulu, a JGF je parametar bubrežne funkcije preko koga se može pratiti najveći broj promena u funkciji bubrega i stepenu oštećenja bubrega.

Nefroni ne mogu da se regenerišu, tako da svaka povreda, oboljenje ili starenje smanjuje broj nefrona, a samim tim i bubrežnu funkciju.

Jačinu glomerularne filtracije pojedinačnog nefrona definiše proizvod filtracione površine i jačine kretanja tečnosti kroz zid kapilara glomerula. Smanjenje broja funkcionalnih kapilara glomerula (smanjenje dodirne površine za filtraciju) i povećanje debljine membrane kapilara glomerula i redukcija njene provodljivosti smanjuju jačinu glomerularne filtracije.

Predloženo je da se koncentracija kreatinina u serumu zameni formulom za procenu JGF koja pored vrednosti kreatinina uzima u obzir i antropometrijske podatke kao što su pol, starost, etnička pripadnost, čime bi se kompenzovao uticaj mišićne mase na vrednosti kreatinina.

JGF prikazuje zbirnu funkciju oba bubrega, nedovoljno je osetljiva za procenu JGF kod blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega jer njegova koncentracija u serumu ostaje nepromenjena tj. JGF na osnovu vrednosti kreatinina je neprecizna i suboptimalna u ranom stadijum bubrežne bolesti (67).

Postoji nekoliko formula za procenu nivoa jačine glomerularne filtracije, pri čemu je CKD-EPI tačnija, ima manju pristrasnost, naročito u proceni JGF većoj od 60 ml/min/1.73 m²; ali joj preciznost ostaje ograničena (68).

Jačinu glomerularne filtracije nije moguće određivati direktno tako da se određivanje JGF zasniva na merenju koncentracije različitih endogenih i egzogenih supstanci u krvi i u urinu. U poslednje vreme za procenu JGF mesto pronalaze proteini plazme male molekulske mase kao što je cistatin C.

1.15.4. ENDOGENI FILTRACIONI MARKER - CISTATIN C (Cys C)

Za procenu jačine glomerularne filtracije sve češće se primenjuju proteini male molekulske mase kao pouzdaniji u odnosu na kreatinin, jedan od njih je i Cistatin C. Cys C je prvi put otkriven 1961. godine kao alkalni protein u normalnoj cerebrospinalnoj tečnosti (69).

Cistatin C je neglikozilirani osnovni protein plazme, koji konstantno stvaraju ćelije sa jedrom tokom čitavog života i konstantnom brzinom, a eliminiše se skoro isključivo glomerulskom filtracijom. Zbog male molekulske mase cistatin C se lako filtrira kroz bazalnu membranu glomerula i na taj način skoro se upotpunosti eliminiše iz cirkulacije posle čega se, ako tubuli nisu značajno oštećeni, više od 99% reapsorbuje u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula gde se i potpuno razgradi i ne vraća u cirkulaciju, bez dodatne sekrecije u tubulima, pa je njegova koncentracija u urinu zdravih osoba vrlo niska. Njegova koncentracija u serumu prvenstveno zavisi od jačine glomerularne filtracije pa se zato i smatra dobrim endogenim pokazateljom bubrežne funkcije odnosno JGF.

Pokazano je da cistatin C kao biomarker JGF bolje korelira sa klirensima egzogenih filtracionih markera od kreatinina i da je njegova dijagnostička tačnost za detekciju bolesti bubrega bolja u odnosu na kreatinin jer ima veću osetljivost (81%) i sličnu specifičnost (88 %) u poređenju sa kreatininom (69% ; 88%) pri proceni bubrežne disfunkcije. Koncentracija cistatina C se povećava pri smanjenju JGF već od 80 ml/min/1,73m², dok se povećanje koncentracije kreatinina javlja pri JGF < 40 ml/min/1,73m² (5).

Koncentracija cistatina C u serumu je konstantna (~1 mg/l) i ne zavisi od mišićne mase i pola u dobu od 1 do 50 godina. Kod starijih je pokazano da se njegova koncentracija ipak menja. Zbog porasta broja obolelih od hronične bubrežne bolesti važno je zapaziti rane znake oštećenja funkcije bubrega za šta, po mnogima, kreatinin nije najpogodniji (70,71).

Pri akutnom oštećenju bubrega JGF brzo opada, a kreatinin ne odražava dovoljno pouzdano brze promene JGF (72). Nekoliko autora je pokazalo da se u akutnoj bubrežnoj bolesti porast vrednosti cistatina C javlja dva dana ranije nego porast kreatinina, što može biti ključno za uspešnost prevencije progresije akutne bubrežne bolesti (73,74).

U velikim broju studija je dokazana superiornost cistatina C nad kreatininom za procenu JGF u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, zbog male varijabilnosti i jedinstvenog referentnog intervala koji ne zavisi od pola, starosti i pripadnosti etničkoj grupi. Pokazano je da je cistatin C posebno pogodan za otkrivanje blagih i umerenih poremećaja funkcije bubrega pri JGF između 60-90 ml/min/1,73m², odnosno može da detektuje poremećaje u

ranom stadijumu hronične bubrežne bolesti kada se pomoću kreatinina ne mogu otkriti poremećaji zbog njegove povećane eliminacije usled tubulske sekrecije (75-77).

Kod obolelih od dijabetesa se vrlo rano javlja disfunkcija bubrega. Neke studije su pokazale da za obolele od dijabetesa tip 2 da ni kreatinin u serumu ni klirens kreatinina nisu dovoljno osetljivi pri JGF većoj od 50 ml/min, već da je cistatin C metod izbora za procenu JGF kod obolelih od dijabetesa tip 2 (78).

Cistatina C je potencijalno idealan endogeni marker JGF zbog konstantne stope stvaranja, koja ne zavisi od godina života, pola ili mišićne mase, slobodne filtracije u glomerulima, zbog male molekulske mase i baznog pH, kompletne reapsorpcije i katabolizma u ćelijama proksimalnih tubula, izostanka bubrežne tubularne sekrecije i reapsorpcije u krvotok. Nivo cistatin C u cirkulaciji za razliku od kreatinina ne zavisi od unosa belančevina, starenja i inflamacije (79,80).

Postoje i određena ograničenja za upotrebu Cys C kao markera JGF. Poremećaj funkcije štitne žlezde (81) kao i terapija glukokortikoidima (82) mogu uticati na vrednosti Cys C nezavisno od bubrežne funkcije. Hipertireoidizam i tretman tiroksinom uzrokuju uvećanje koncentracije Cys C i umanjeње kreatinina u krvi (81). Primena srednjih i visokih doza glukokortikoida rezultuje uvaćanjem sinteze Cys C i sledstvene povećane koncentracije Cys C u krvi, što pogrešno upućuje na smanjenje JGF (82). Uvećanje koncentracije Cys C u krvi je dozno zavisno, tako da primena niskih doza glukokortikoida ne interferira značajno sa korišćenjem Cys C kao markera JGF. Topikalna primena glukokortikoida ne interferira sa primenom Cys C kao markerom JGF, dok peroralna i parenteralna primena rezultuju značajnom interferencijom. Pored toga, pri tumačenju povišenih vrednosti treba imati u vidu da Cys C spada u markere inflamacije, zbog čega se mogu očekivati i promene vrednosti Cys C u zapaljenskim reakcijama, pa je poželjno istovremeno određivanje i C reaktivnog proteina (83).

Pokazano je da jednačine za procenu JGF koje uvrste vrednost oba markera, kreatinin i Cys C, imaju bolju dijagnostičku tačnost u odnosu na one koje se baziraju na vrednosti samo jednog markera, ipak nisu optimalne u svim kliničkim situacijama (npr. paraliza, mala mišićna masa, primene srednjih i visokih doza glukokortikoida). Zbog gore navedenog u kliničkoj praksi predložen je i usvojen Lund-ov model koji se bazira na tri izvora informacija: koncentraciji kreatinina i Cys C u serumu, i kliničkog konteksta (84). JGF (ml/min/1,73m²) se procenjuje iz jednačina koje koriste zasebno vrednosti kreatinina i Cys C, pri čemu se dve dobijene vrednosti najpre porede međusobno, i ukoliko se one slažu u određenim granicama uzima se srednja vrednost ove dve procene.

1.15.5. PROTEINURIJA

Proteinurija označava pojavu proteina u urinu. Kod odraslih, zdravih ljudi količina proteina u urinu je vrlo mala i kreće se do 150 mg dnevno. Proteini koji se nalaze u normalnom urinu potiču iz plazme i iz tubula. U fiziološkim uslovima se iz plazme kroz membranu glomerula filtriraju proteini male molekulske mase i izvesna količina albumina (2 do 3 g/24h), dok proteini veće molekulske mase praktično ne dospevaju u glomerulski filtrat. Filtrirani proteini se u tubulima bubrega skoro potpuno reapsorbuju i samo mali deo se izluči mokraćom (40 do 50 mg). Proteini se reapsorbuju uglavnom u proksimalnim tubulima, čiji

kapacitet za reapsorpciju proteina je relativno mali i verovatno ne premašuje količinu koja se normalno filtrira. Reapsorbovani proteini se katabolišu u ćelijama tubula, a oslobođene aminokiseline i peptidi se vraćaju u cirkulaciju limfom.

U bubrežnim bolestima kada dođe do oštećenja pojedinih delova nefrona (glomerula, tubula) proteini prelaze u urin ili u slučajevima prekomerne produkcije nekih proteina i povišenjem njihovog nivoa u krvi, javlja se proteinurija.

Kratkotrajan hiperglikemija, vežbanje, infekcija urinarnog trakta, akutna febrilnost mogu da dovedu do prolaznog porasta mikroalbuminurije.

1.15.6. MOKRAĆNA KISELINA

Mokraćna kiselina je proizvod razgradnje egzogenih i endogenih purina u jetri. Putem bubrega eliminiše se 75% mokraćne kiseline, a 25% putem gastrointestinalnog trakta. Izlučivanje putem bubrega je složeno. Nakon glomerularne filtracije, s obzirom da je mokraćna kiselina male molekulske mase, dolazi do proksimalne tubulske reapsorpcije, sekrecije u distalnim tubulima i ponovne reapsorpcije u završnim delovima nefrona.

Povišene vrednosti mokraćne kiseline u krvi (hiperurikemija) nastaju zbog povećane sinteze u organizmu, zadržavanjem azotnih materija u krvi ili zbog smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline putem urina u stanjima akutne ili hronične bubrežne insuficijencije. Na izlučivanje mokraćne kiseline putem bubrega mogu da utiču razni lekovi, između ostalog salicilati, diuretici koji deluje na Henleovu petlju.

1.15.7. UREA

Predstavlja proizvod razgradnje egzogenih i endogenih proteina u jetri. Stvaranje ureje predstavlja jedan vid detoksikacione funkcije jetre. Molekulska struktura uree podseća na strukturu vode. Tako da je distribucija uree u organizmu potpuno identična distribuciji vode. Urea veoma lako prolazi kroz sve ćelijske membrane, koje su propustljive za vodu. Krvotokom dolazi do bubrega putem kojih se izlučuje u urin, što predstavlja glavni put eliminacije. Zbog male molekulske mase lako se filtrira u glomerulima, uz proksimalnu tubulsku reapsorpciju i aktivnu distalnu tubulsku sekreciju iz krvi u mokraću. Povišene vrednosti se javljaju kod osoba sa povećanom razgradnjom proteina u organizmu ili kod oslabljene funkcije sposobnosti bubrega više za polovinu tj. kod uznapredovale bubrežne insuficijencije. Kod oslabljene funkcije bubrega urea se vraća u krvotok jer bubrezi nisu u stanju da stvore mokraću zbog narušene filtracije, te sa javljaju povećane vrednosti materije u krvotoku.

1.15.8. GLIKOZILIRANI HEMOGLOBIN A1c (HbA1c)

U stanjima hronične hiperglikemije dolazi do neenzimskog vezivanja glukoze iz krvi za proteine krvi i proteine ćelijskih membrana. Vezivanjem glukoze za hemoglobin u

eritrocitima, nastaje glikozilirani hemoglobin - HbA1c, a stepen njegovog vezivanja je proporcionalan visini i dužini održavanja visokog nivoa šećera u krvi. Drugim rečima, ukoliko je koncentracija šećera u krvi viša utoliko je veće njegovo vezivanje za hemoglobin, i obrnuto.

HbA1c je dobar pokazatelj cirkadijalnog ritma glukoze i kvaliteta metaboličke regulacije dijabetes melitusa za jedan duži period - u proteklih 2 do 3 meseca koja prethode njegovom određivanju, a koji je ekvivalentan životnom veku eritrocita. Kako je životni vek eritrocita 120 dana, a glikozilacija hemoglobina nije linearni proces već se najveći deo odvija tek u drugoj polovini životnog veka eritrocita, a kako zbog starenja eritrociti bivaju zamenjeni novim, ne postoji racionalna osnova da se nivo HbA1c analizira u intervalu kraćem od 60 dana. HbA1c prikazuje srednju vrednost šećera u krvi tokom dva ili tri meseca, ali ne pruža uvid u kolebanje nivoa šećera u krvi tokom dana. Zato se u praksi kod osoba sa dijabetesom merenjem koncentracije glikoziliranog hemoglobina u krvi može utvrditi koja je bila prosečna koncentracija glukoze u krvi u zadnjih 8-12 nedelja ili 2-3 meseca.

Prema preporukama ADA i EASD, kao i Nacionalnog vodiča Republike Srbije ciljne vrednosti HbA1c za najveći broj bolesnika sa dijabetesom, treba da budu $\leq 7\%$. Vrednosti od 6,5% preporučuju se kod mlađih bolesnika, sa kraćim trajanjem bolesti, bez pratećih komorbiditeta i onih motivisanih za lečenje, dok se vrednosti HbA1c od 7,5 do 8% tolerišu za stariju populaciju, sa dužim trajanjem dijabetesa, prisutnim hroničnim komplikacijama i komorbiditetima. Određivanje HbA1c u krvi je jedna od najboljih metoda za procenu stanja glikoregulacije dijabetesa, ali uz obavezne kontrole glikemije pre obroka i 2h posle obroka putem samokontrola. Preporučene vrednosti glikemije našte su do 7 mmol/l i postprandijalne glikemije do 10 mmol/l.

Postoji mali broj situacija (teške anemije, uzimanje alkohola, trudnoća, uremija i neka druga oboljenja) kada dobijena vrednost može biti nerealno povišena ili snižena.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj studije je prikaz poremećaja difuzije molekula vode unutar bubrega kod dijabetesne nefropatije, korišćenjem ADC mapa, kvantifikacijom ADC i FA vrednosti, sa praćenjem difuzije molekula vode duž vlakana bubrežnog parenhima pomoću difuzionog tenzor imidžinga.

U okviru ispitivanja definisani su sledeći ciljevi:

1. Utvrditi prednost funkcionalnog magnetno rezonantnog pregleda u odnosu na standardne laboratorijske nalaze u ranoj dijagnostici dijabetesne nefropatije.
2. Mogućnost dijagnostikovanja fibroznih promena bubrežnog parenhima kod dijabetesne nefropatije pomoću difuzije (DWI).
3. Uporediti traktografski prikaz kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 sa različitim stadijumima nefropatije.

2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Funkcionalni magnetno rezonantni pregled ima prednost u ranoj dijagnostici dijabetesne nefropatije u odnosu na standardne laboratorijske nalaze.
2. Fibrozne promene bubrežnog parenhima kod dijabetesne nefropatije daju vidljiv pad ADC vrednosti upotrebom DWI sekvence.
3. DTI prikaz kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 će korelirati sa različitim stadijumima dijabetesne nefropatije.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u periodu od februara 2017. do kraja oktobra 2018. godine, kao prospektivna klinička studija u Centru za radiologiju, gde su pregledani pacijenti oboleli od dijabetes melitusa tip 2 koji se leče na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine kao i zdravi dobrovoljci koji nisu oboleli od dijabetes melitusa.

3.1. DEFINICIJA UZORKA

Ispitivani uzorak obuhvata ukupno 101 ispitanika. Od toga je 91 pacijent oboleo od dijabetes melitusa tip 2 lečen na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, dok je kontrolnu grupu činilo 10 zdravih dobrovoljaca koji nisu oboleli od dijabetes melitusa. Obe grupe ispitanika pregledane su u Centru za radiologiju u Kliničkom centru Vojvodine, u Novom Sadu.

U toku istraživanja urađen je MR pregled gornjeg abdomena sa ciljanim tomogramima na bubrege svih uzorkom obuhvaćenih 101 ispitanika, uz upotrebu DWI i DTI sekvenci.

3.2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE ISPITANIKA U ISTRAŽIVANJE

Osnovni kriterijumi za uključivanje pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 u studiju su bili sledeći:

- da su oboleli na stabilnoj insulinskoj terapiji, bez promene telesne mase, načina ishrane, stila života i medikamentozne terapije komorbiditeta u poslednjih 6 meseci
- da su ispitanici odrasle punoletne osobe, starije od 18 godina
- da su ispitanici oba pola.

Osnovni kriterijumi za uključivanje ispitanika u kontrolnu grupu zdravih dobrovoljaca su bili sledeći:

- da su ispitanici mlađi od 40 godina
- da su oba pola
- da nemaju oboljenja koja mogu da utiču na bubrežnu funkciju, kao što su dijabetes melitus, povišen pritisak, bolesti srca i bubrežna bolest
- bez patološkog nalaza bubrega na MR pregledu (osim mikrocista).

3.3. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE ISPITANIKA U ISTRAŽIVANJE

Isključujući faktori za obe grupe ispitanika su bili:

- trudnoća i laktacija
- oboljenja jetre
- infektivne bolesti
- maligne bolesti
- pacijenti sa amputacijama ekstremiteta
- infekcija mokraćnih puteva, ili neko drugo oboljenje bubrega
- srčana insuficijencija
- pacijenti koji imaju apsolutne i relativne kontraindikacije za MR snimanje (1. apsolutna kontraindikacija: pacijenti sa ugrađenim pace-makerima ili predmetima od feromagnetnih materijala. 2. relativna kontraindikacija: klaustrofobija, nemirni pacijenti).

Nije postojala specifična priprema ispitanika, u vidu obustavljanja/redukcije ishrane ili povećanog/redukovanog uzimanja tečnosti, pre MR snimanja.

3.4. PRISTANAK ISPITANIKA ZA UKLJUČIVANJE U ISTRAŽIVANJE

Svim ispitanicima koji su uključeni u istraživanje dato je detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o planiranim dijagnostičkim postupcima u vidu „Informisanog pristanka za pacijente“ da bi samostalno doneli odluku da li žele da budu uključeni u studiju. Nakon što su pročitali pismenu informaciju, potpisali su dobrovoljni pristanak da podaci iz njihovih istorija bolesti i laboratorijskih pretraga budu korišćeni u istraživanju.

3.5. IZVOĐENJE MR PREGLEDA

Ispitanici uključeni u studiju, snimani su na uređaju za magnetnu rezonancu 1.5 T Signa HDx General Electric Medical Systems korišćenjem višekanalnog (osmokanalni) kalema za snimanje abdomena (*Phased array coil*).

Svi ispitanici su snimljeni po rutinskom MR algoritmu za pregled gornjeg abdomena u supinaciji, bez aplikacije gadolinijumskog intravenskog kontrasta. Parametri za osnovne MR sekvence su predstavljeni u Tabeli 1.

Tabela 1. Parametri MR sekvenci za abdomen.

sekvenca	T2W FIESTA	T2W FIESTA	T1W DUAL FSPGR	T2W FS FSE
orijetacija preseka	aksijalna	koronalna	aksijalna	aksijalna
tehnika disanja	zadržavanje daha	zadržavanje daha	zadržavanje daha	respiratorni trigering
TR/TE (ms)	3.7 / 1.6	3.7 / 1.6	175.0 / 2.1	8571/70
FOV (mm ²) (polje snimanja)	44.0 x 40.0	44.0 x 44.0	44.0 x 35.0	44.0 x 34.0
phase fov	0.90	1.00	0.80	0.80
matriks (veličina matrice)	192x320	192x320	288x160	320x224
broj slajsa	44	29	46	40
debljina slajsa / razmak (mm)	6.00 / 0.0	6.00 / 1.0	6.00 / 0.0	6.00 / 0.0
flip ugao (°) (ugao pomeranja)	75	75	80	90
bandwidth (Hz) (raspon frekvencije radiofrekventnog impulsa)	83.33	83.33	62.50	62.50
nex	1	1	1	3
b vrednost (s/mm ²)	-	-	-	-
vreme skeniranja (min:sek)	0:51	0:37	0:48	4:26

Potom su načinjeni dodatne sekvence ciljane na bubrege, čiji su parametri prikazani u Tabeli 2.

Tabela 2. Parametri MR sekvenci ciljanih na bubrege.

sekvenca	T2W FIESTA	T1W FS FSPGR	DWI	DTI
orijetacija preseka	koronalna	koronalna	koronalna	koronalna
tehnika disanja	zadržavanje daha	zadržavanje daha	respiratorni trigering	slobodno disanje
TR/TE (ms)	3.7 / 1.6	115.0 / 1.1	8000 / 58.4	6000 / 94
FOV (mm ²) (polje snimanja)	44.0 x 44.0	44.0 x 44.0	44.0 x 33.0	44.0 x 44.0
phase fov	1.00	1.00	0.75	1.00
matriks (veličina matrice)	192x320	192x192	92x128	128x128
broj slajsa	28	25	25	25
debljina slajsa / razmak (mm)	6.00 / 0.0	6.00 / 0.0	6.00 / 0.0	6.00 / 0.0
flip ugao (°) (ugao pomeranja)	75	75	90	90
bandwidth (Hz) (raspon frekvencije radiofrekventnog impulsa)	83.33	83.33	1953	1953
nex	1	1	4	1
b vrednost (s/mm ²)	-	-	0,400	1000
vreme skeniranja (min:sek)	0:36	0:46	1:52	1:24
broj direkcija	-	-	12	12
šema difuzije	-	-	monopolarna	monopolarna
EPI factor	-	-	92	-

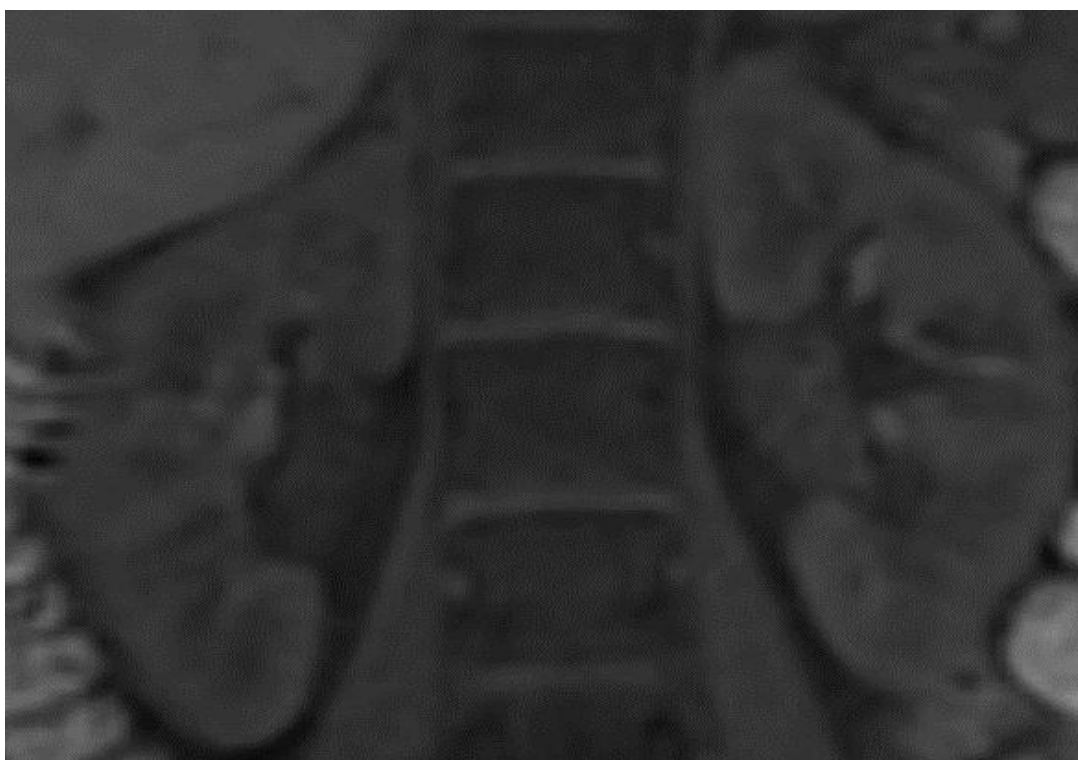
Difuzija je snimljena tehnikom Spin eho - eho planarnog imidžinga (SE-EPI) korišćenjem b_0 i jedne b vrednosti pri slobodnom disanju. Korišćena je b 400 s/mm^2 pri slobodnom disanju, za koju je potom izračunata odgovarajuća mapa difuzionih koeficijenata tzv. ADC mapa.

Respiratorni trigering je korišćen tokom akvizicije u cilju redukcije artefakata od respiratornih pokreta, a on je u vidu kaiša opasan oko abdomena, koji ima ulogu senzora da registruje pokrete trbušnog zida.

3.6. ANALIZA MR SLIKE

Za analizu snimljenih sekvenci korišćena je radna stanica Advantage, verzija softvera 4.7. (GE Medical Systems/Healthcare, Waukesha, Wi, SAD). Svaki bubreg je analiziran zasebno.

Na osnovu T2W i T1W FS tomograma rađena je morfološka analiza bubrega, koja je podrazumevala procenu veličine i debljine parenhima, određivanje položaja bubrega (normalno, niže položen, malrotiran), prepoznatljivost kortikomedularnog crteža/kortikomedularna diferencijacija (KMD) (kvalitativna skala: očuvana - jasno definisana KMD (Slika 5.), redukovana - KMD vidljiva ali nije jasna (Slika 6.), zbrisana - KMD nije uočljiva (Slika 7.)), da li postoje fokalne ili difuzne promene inteziteta signala parenhima, promene pijelokaliskog sistema i utvrđivanje prisustva promena oko bubrega (tečnost, trakasto izmenjeno okolno masno tkivo).



Slika 5. Održana KM diferencijacija kod zdravog dobrovoljca sa procenjenom JGF od 125 $ml/min/1.73 m^2$.



Slika 6. Redukovana KM diferencijacija kod DM pacijenta sa procenjenom JGF od 72 ml/min/1.73 m².

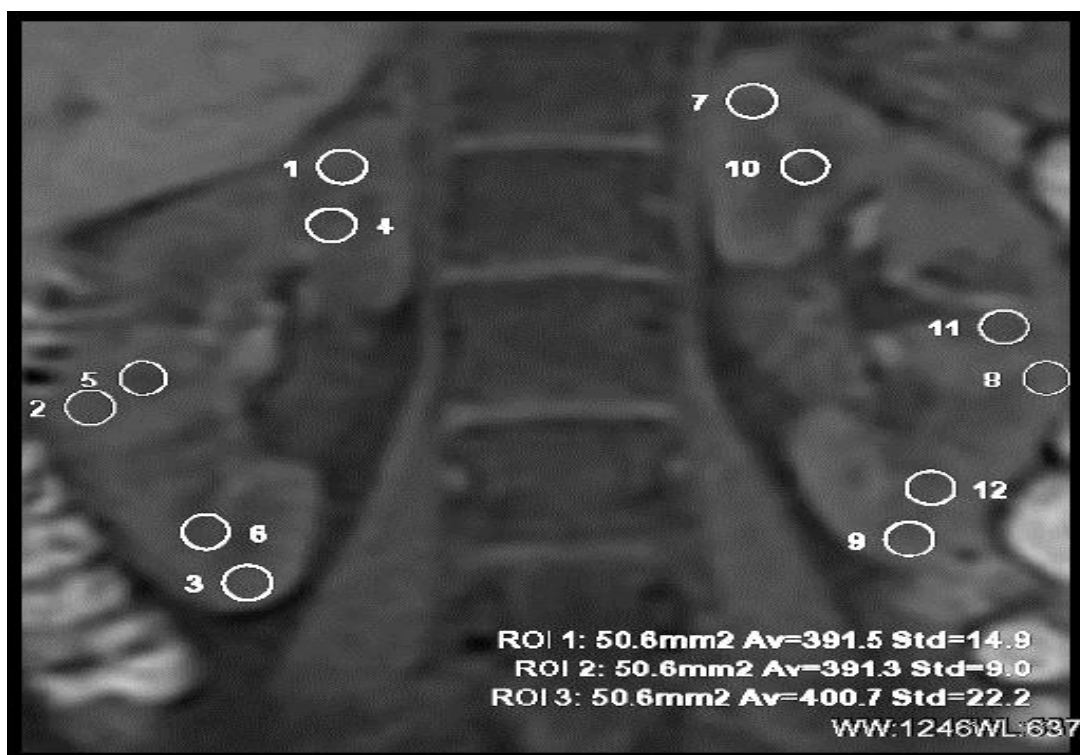


Slika 7. Odsutna KM diferencijacija kod DM pacijenta sa procenjenom JGF od 52 ml/min/1.73 m².

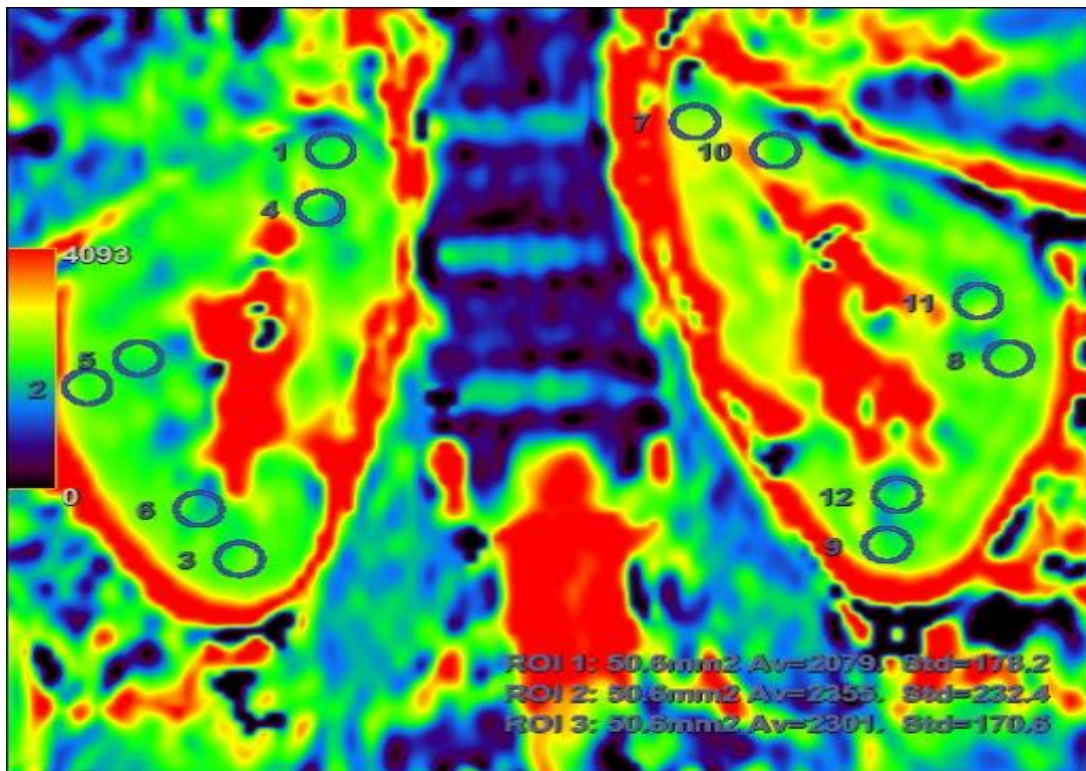
Za razlikovanje korteksa i medule, u smislu što boljeg tkivnog kontrasta i anatomskih detalja korišćena je T1W FSPGR FS sekvenca. Da bi se izračunale ADC i FA vrednosti manualno je obeleženo šest regija od interesa (ROI) na svakom bubregu zasebno, po tri u korteksu i meduli, u gornjem polu, interpolarno i u donjem polu na T1W FSPGR FS sekvenci u nivou hilusa bubrega (Slika 8.).

Pregledom dostupne literature posebnu pažnju smo obratili prilikom biranja regije od interesa (ROI). Nekoliko studija je evaluiralo značajnost pravilnog pozicioniranja ROI i odabir adekvatne veličine. Mala vrednost ROI-a daje suboptimalne rezultate, te vodeći se svetskim standardima utvrdili smo da regija od interesa ne treba da je manja od 50 mm², odnosno 50 piksela. Pri merenju uvek treba indentična veličina regije od interesa da se primenjuje na ispitanicima, a u našem slučaju i u odnosu na anatomsku regiju.

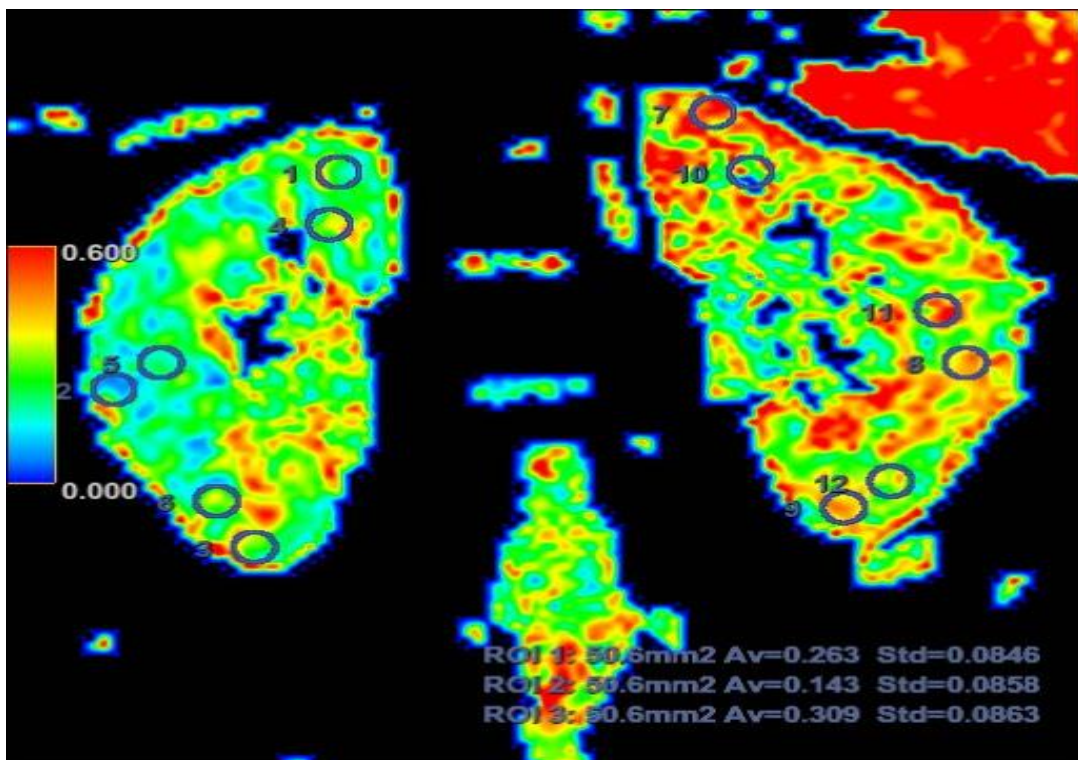
Dimenzije regije od interesa (ROI) su bile oko 50mm². Prilikom postavljanja ROI treba izbeći obuhvatanje pijelokaliksnog sistema bubrega, cista, krvnih sudova i eventualno artefakte. Potom su ROI automatski kopirani na ADC i FA mape (Slika 9. i 10.), sa kojih su očitavana kvantitativne vrednosti. Kod ispitanika sa neadekvatnom kortikomedularnom diferencijacijom (razlikovanjem granice korteksa i medule), ROI je postavljen u spoljašnjoj trećini parenhima za dobijanje kortikalnih vrednosti, a za medularne vrednosti između očekivane regije korteksa i bubrežnih čašica.



Slika 8. Prikaz obeležavanja šest regija od interesa svakog bubrega, u gornjem, srednjem i donjem polu u korteksu i meduli na T1W sekvenci.



Slika 9. Komplementarna ADC mapa.



Slika 10. Komplementarna FA mapa.

U postprocesingu načinjena je traktografija u cilju prikaza rasporeda vlakana, primarno medule svakog bubrega ponaosob, koja korelira difuziji molekula vode. Između

korteksa bubrega i bubrežnog sinusa slobodnom rukom je obeležen bubrežni parenhim, i slikovnim putem je automatski prikazan pravac pružanja bubrežnog sabirnog sistema tj. difuzija molekula vode.

3.7. KLINIČKA I LABORATORIJSKA OBRADA ISPITANIKA

Određivane su telesna težina (TT) ispitanika u kg, telesna visina (TV) u cm, kao i indeks telesne mase (BMI – *body mass index*) računat kao količnik TT i kvadrata TV u kg/m².

Kod pacijenata obolelih od DM tip 2 beležene su vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska (mmHg) pomoću ručnog manometra, a pomoću anketnog upitnika prikupljani su podaci o pridruženim bolestima, o korišćenju nikotina, koliko dugo boluju od DM tip 2 i koliko su dugo na insulinskoj terapiji.

Nekoliko dana pre MR snimanja, ujutru, svim ispitanicima je vađena krv iz kubitalne vene za određivanje parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, cistatin C), nivoa glikoziliranog hemoglobina - HbA1c, glukoze u serumu (ŠUK), a obolelima od DM tip 2 iz krvi su određivane i vrednosti mokraćne kiseline. Uzorci venske krvi su sakupljeni u vakutajnerima bez aditiva, centrifugirani na 3500 rpm, (≈ 2000 g) i posle separacije serum je analiziran.

Serumska koncentracija glukoze (ŠUK) je određivana heksokinaza metodom, na aparatu Advia 1800. Normalna koncentracija glukoze u krvi po proizvođačkoj deklaraciji za ovu metodu iznosi 3,9-6,1 mmol/l.

U cilju procene regulacije dijabetes melitusa određivan je HbA1c enzimskom metodom na aparatu Architect ci 4100. Normalan nivo hemoglobina A1c je između 4% i 5,6%. Nivo između 5,7% i 6,4% predstavlja nivo u kome je povećan rizik od dijabetesa, preko 6,5% predstavlja dijabetes.

Serumska koncentracija cistatina C je određivana imunonefelometrijskom metodom, na aparatu Siemens BN ProSpec. Normalna koncentracija cistatina C u serumu po proizvođačkoj deklaraciji za ovu metodu iznosi 0,62-1,15mg/l.

Serumske koncentracije uree, kreatinina i mokraćne kiseline u cilju laboratorijske analize markera funkcije bubrega, određivane su kinetičkim UV testom metodom po Jaffe, na automatskom biohemijском analizatoru ADVIA® 1800 Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, Nemačka, komercijalnim setovima istog proizvođača. Referentne vrednosti za ureu su 2,5-7,5 mmol/l; za kreatinin muškarci 55-1115 μ mol/l, a žene 44-98 μ mol/l; za mokraćnu kiselinu muškarci 208-428 μ mol/l, a žene 154-357 μ mol/l.

Procenjena JGF kao pokazatelj bubrežne funkcije računata je na osnovu vrednosti kreatinina i cistatina C u serumu zasebno za sve ispitanike pomoću formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), a potom je računata srednja vrednost iz ove dve odvojene procene. CKD-EPI formule za računanje su:

CKD-EPI kreatinin

$$\text{JGF (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{kreatinin}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{godine}} \times 1.018 \text{ [ako je žena]}$$

kreatinina ($\mu\text{mol/l}$)
 $k = 0.7$ za žene/ 0.9 za muškarce
 $\alpha = -0.329$ za žene/ -0.411 za muškarce

CKD-EPI Cistatin C

$$\text{JGF (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 133 \times \min(\text{cistatin c}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{cistatin c}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{godine}} \times 0.932 \text{ [ako je žena]}$$

cistatina C (mg/l)

Na osnovu procenjene vrednosti JGF pacijenti oboleli od dijabetes melitusa tip 2 koji su poslednjih šest meseci bili na stabilnoj terapiji insulinom su razvrstani u dve grupe, na one sa $\text{JGF} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ i $\text{JGF} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Potom su ove grupe obolelih od dijabetes melitusa podeljene na četiri podgrupe prema vrednostima: I grupa $\text{JGF} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, II grupa $89-60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, III grupa $59-30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ i IV grupa $\leq 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Kod pacijenata obolelih od DM tip 2 sakupljan je uzorak 24h urina, od 6h ujutro prvog dana do 6h ujutro narednog dana, na osnovu čega je merena diureza (ml).

Mikroalbuminurija je određivana iz urina DM pacijenata, koji je sakupljan tokom 24h, turbidimetrijskom metodom na aparatu Architect ci 4100. Referentne vrednosti mikroalbuminurije su vrednosti manje od 30 mg/l. Potom su vrednosti mikroalbuminurije (mg/l) i diureze (ml) korišćene za računanje vrednosti mikroalbuminurije u 24h urinu izražene u mg/dU.

3.8. STATISTIČKA OBRADA I ANALIZA PODATAKA

Nakon prikupljanja, relevantni podaci su klasifikovani i potom statistički obrađeni. Pri izradi ovog rada korišćene su dole spomenute statističke metode.

Prvi korak u ovom radu je bio da odredimo normalnost distribucije varijabli u istraživanju. Izvršeno je testiranje normalnosti ADC i FA vrednosti u grupi pacijenata obolelih od DM tip 2 preko dva testa, i to Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testa, gde je utvrđeno da testirane ADC varijable imaju normalnost distribucije.

Potom je urađena deskriptivna statistika gde smo obradili svaku varijablu i gde su tekstualno i tabelarno prezentovane vrednosti aritmetičkih sredina, standardnih grešaka, minimalnih i maksimalnih vrednosti. Kod svakog pacijenta je računata ADC i FA srednja vrednost i standardna devijacija za korteks, medulu i parenhim za svaki bubreg posebno. Potom su računata ADC i FA srednja vrednost i standardna devijacija za oba bubrega istovremeno. Izračunate srednje vrednosti ADC i FA su potom poređenje sa laboratorijskim parametrima: ŠUK, HbA1c, kreatinin, urea i cistatin C u serumu, kao i procenjenom jačinom

glomelularne filtracije (JGF), koja prezentuje zbirnu funkciju oba bubrega. Značajne rezultate smo grafički predstavili.

Izvršeno je testiranje statističkih hipoteza gde smo utvrdili statističku značajnost testiranih parova i njihove p vrednosti. Za sve rezultate je dat komentar.

Sledeći korak je bila regresiona analiza gde su utvrđene funkcije između zavisnih i nezavisnih varijabli. Nakon toga utvrđeni su koeficijenti korelacije i za svaki model izvršeno je testiranje preko ANOVA testa gde je utvrđena statistička značajnost modela. Svi dobijeni rezultati su komentarisani, a pojedini regresioni modeli su grafički i tabelarno predstavljeni. Zatim je urađena korelaciona analiza gde su utvrđene statistički značajne povezanosti između posmatranih varijabli i dobijene Pirsonove koeficijente smo prokomentarisali, odredili njihove p vrednosti i doneli odgovarajuće zaključke.

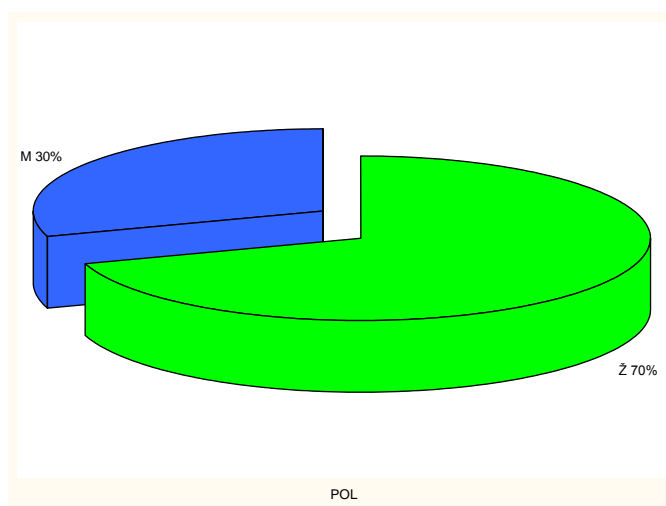
Poređenjem parametara među grupama pacijenata obolelih od DM tip 2 urađena je analiza varijanse za ADC i FA varijable gde su utvrđene statističke značajnosti u post hoc testu i dobijeni rezultati su komentarisani. Unutar svih grupa FA i ADC vrednosti korteksa, medule i parenhima su komparirane t testovima.

Za sva testiranja u svim analizama je izvršeno testiranje na nivou $p \leq 0.05$. Ovaj rad je rađen u statističkim softverima SPSS verzija 23, STATISTICA verzija 13, kao i u Eviews verzija 9.

4. REZULTATI

4.1. KONTROLNA GRUPA

Istraživanjem je obuhvaćeno 10 zdravih dobrovoljaca koji nemaju oboljenja koja mogu da utiču na bubrežnu funkciju i imaju uredan morfološki izgled bubrega. U ovoj grupi je bilo 3 (30%) ispitanika muškog pola i 7 (70%) ispitanika ženskog pola, što je prikazano na Grafiku 1.



Grafik 1. Distribucija pola kontrolne grupe.

Prosečna starost zdravih ispitanika je bila $32,2 \pm 4,58$ god (u rasponu 25-40 god), prosečne visine $172,6 \pm 7,79$ cm (u rasponu 160-182cm) i prosečne težine $69,9 \pm 16,42$ kg (u rasponu 53-104kg), a BMI $23,45 \pm 4,11$ kg/m² (u rasponu 19,7-32,1 kg/ m²).

Prosečna vrednost laboratorijskih parametara je bila: kreatinin $74,3 \pm 14,69$ μ mol/l (u rasponu 54-111 μ mol/l), cistatin C je $0,81 \pm 0,11$ mg/l (u rasponu 0,62-1,04 mg/l), procenjena JGF $103,85 \pm 14,17$ ml/min/1.73 m² (u rasponu 90-123,5 ml/min/1.73 m²), urea $4,31 \pm 1,18$ mmol/l (u rasponu 2,8-6,5 mmol/l), ŠUK $4,89 \pm 0,58$ mmol/l (u rasponu 3,9-5,6 mmol/l), HbA1c $31,93 \pm 1,26$ mmol/mol (u rasponu 30,18-33,9mmol/mol).

Tabela 3. Osnovne karakteristike kontrolne grupe.

Zdravi dobrovoljci (n=10)			
karakteristike	prosek	min	max
muškarci (n (%))	3 (30%)		
žene (n (%))	7 (70%)		
starost (godine; mean ± SD)	32,2 ± 4,58	25	40
visina (cm; mean ± SD)	172,6 ± 7,79	160	182
težina (kg; mean ± SD)	69,9 ± 16,42	53	104
BMI (kg/m ² ; mean ± SD)	23,45 ± 4,11	19,7	32,1
kreatinin (µmol/l)	74,3 ± 14,69	54	111
cistatin C (mg/l)	0,81 ± 0,11	0,62	1,04
procenjena JGF (ml/min/1.73 m ²)	103,85 ± 14,17	90	123,5
urea (mmol/l)	4,31 ± 1,18	2,8	6,5
šuk (mmol/l)	4,89 ± 0,58	3,9	5,6
HbA1c (%)	5,09 ± 0,11	4,9	5,3

Broj zdravih ispitanika koji puše je bilo 1 (10%), a nepušača 9 (90%).

Analizirajući morfologiju bubrega kod zdravih ispitanika, 1 (10%) ispitanik je imao lako spušten bubreg sa desne strane. Svi ispitanici (100%) su imali očuvanu veličinu bubrega, debljinu parenhima i kortikomedularnu diferencijaciju. Solitarna mikrocista na desnom bubregu je bila kod 2 (20%), a na levom takođe kod 2 (20%) ispitanika, a 1 (10%) ispitanik je imao po mikrocistu na oba bubrega. Lamelarna tečnost oko bubrega je bila prisutna kod 1(10%) pacijenta obostrano.

Na osnovu merenja ADC i FA vrednosti u šest tačaka od interesa na svakom bubregu ponaosob, po tri u korteksu i meduli dobili smo sledeće vrednosti:

U korteksu desnog bubrega prosečna ADC vrednost bila je $2433,76 \pm 272,42$ (u rasponu 2024,33-2859,67) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2502,76 \pm 253,69$ (u rasponu 2029-2835,33) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost u meduli desnog bubrega iznosila je $2412,56 \pm 186,68$ (u rasponu 2134,33-2795,33) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2515,83 \pm 267,51$ (u rasponu 2059,33-2920,67) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost korteksa oba bubrega iznosila je $2468,26 \pm 213,5$ (u rasponu 2119,17-2749,7) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a u meduli $2464,2 \pm 175,72$ (u rasponu 2147,67- 2696,84) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost desnog bubrega bila je $2435,75 \pm 175,39$ (u rasponu 2191,5-2692,84) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2509,3 \pm 222,17$ (u rasponu 2095-2874,5) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost parenhima oba bubrega bila je $2477,01 \pm 115,86$ (u rasponu 2267,33-2624,75) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

U korteksu desnog bubrega prosečna FA vrednost iznosila je $0,327 \pm 0,08$ (u rasponu 0,24-0,46), a levog $0,325 \pm 0,05$ (u rasponu 0,26-0,45).

Prosečna FA vrednost u meduli desnog bubrega bila je $0,360 \pm 0,06$ (u rasponu 0,25-0,43), a levog $0,368 \pm 0,03$ (u rasponu 0,29-0,40).

Prosečna FA vrednost korteksa oba bubrega iznosila je $0,326 \pm 0,06$ (u rasponu 0,25-0,43), a u meduli $0,364 \pm 0,04$ (u rasponu 0,27-0,41).

Prosečna FA desnog bubrega bila je $0,328 \pm 0,06$ (u rasponu 0,24-0,44), a levog $0,346 \pm 0,03$ (u rasponu 0,28-0,41).

Prosečna FA vrednost parenhima oba bubrega bila je $0,33 \pm 0,05$ (u rasponu 0,26-0,42).

Testiranjem hipoteza o razlikama dveju aritmetičkih sredina ADC varijabli kod zdravih dobrovoljaca došlo se do rezultata da NE POSTOJE statistički značajne razlike: između ADC vrednosti parenhima leve i desne strane ($p=0,455$), ADC vrednosti korteksa leve i desne strane ($p=0,497$) i ADC vrednosti medule leve i desne strane ($p=0,303$).

Testiranjem hipoteza o razlikama dveju aritmetičkih sredina FA varijabli kod zdravih dobrovoljaca došlo se do rezultata da NE POSTOJE statistički značajne razlike: između FA vrednosti parenhima leve i desne strane ($p=0,189$), FA vrednosti korteksa leve i desne strane ($p=0,939$) i FA vrednosti medule leve i desne strane ($p=0,663$).

ADC vrednost u grupi zdravih dobrovoljaca je bila veća u korteksu nego u meduli ($p=0,961$), ali bez statističke značajnosti, dok je FA vrednost u meduli bila statistički značajno veća nego u korteksu ($p=0,017$).

Pirsonovi koeficijenti korelacije ranga

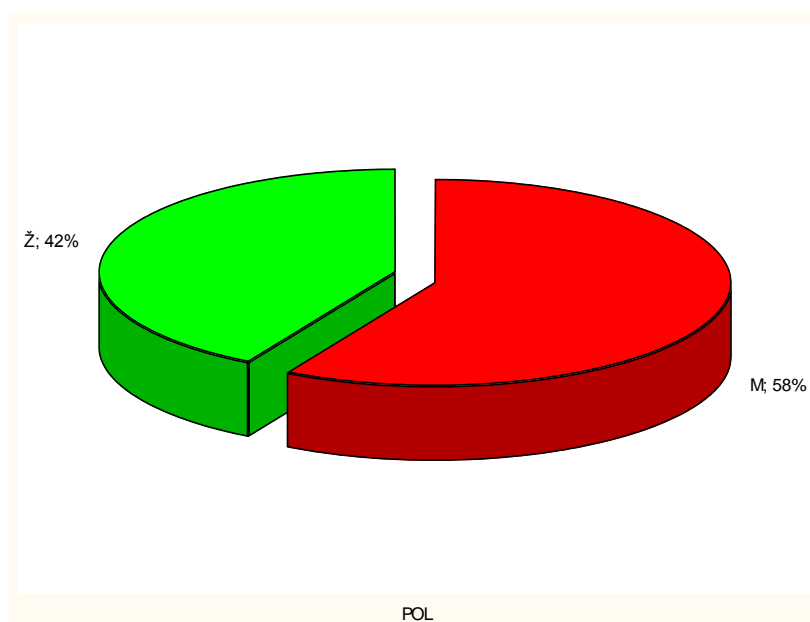
Analizirajući Pirsonove koeficijente korelacije utvrdili smo da postoji statistički značajna povezanost između sledećih varijabli:

- Urea ima pozitivnu i značajnu korelaciju sa ADC korteksa oba bubrega ($R=0,621$; $p=0,045$);
- Kreatinin ima negativnu i značajnu korelaciju sa procenjenom JGF ($R=-0,669$; $p=0,035$);
- CyC ima negativnu i jaku korelaciju sa procenjenom JGF ($R=-0,843$; $p=0,002$), pozitivnu i značajnu sa ADC medule oba bubrega ($R=0,626$; $p=0,043$) i ADC parenhima oba bubrega ($R=0,642$; $p=0,046$);
- procenjena JGF ima pozitivnu i značajnu korelaciju sa ADC medule oba bubrega ($R=0,663$; $p=0,037$) i ADC parenhima oba bubrega ($R=0,606$; $p=0,05$);
- Životna dob ima negativnu i jaku korelaciju sa FA medule oba bubrega ($R=-0,718$; $p=0,019$);

- ŠUK ima negativnu i značajnu korelaciju sa ADC korteksa oba bubrega ($R=-0,639$; $p=0,047$);
- HbA1c ima negativnu i značajnu korelaciju sa ADC korteksa oba bubrega ($R=-0,672$; $p=0,047$) i FA parenhima oba bubrega ($R=-0,431$; $p=0,049$).

4.2. PACIJENTI SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

Istraživanjem je obuhvaćeno 91 pacijent oboleo od dijabetes melitusa tip 2, od toga je bilo 53 (58,2%) ispitanika muškog pola i 38 (41,8%) ispitanika ženskog pola, što je prikazano na Grafiku 2.



Grafik 2 . Distribucija pola pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Prosečna starost pacijenta je bila $62,11 \pm 9,28$ god (u rasponu 35-85 god), prosečne visine $168,1 \pm 12,02$ cm (u rasponu 151-198 cm) i prosečne težine $84,04 \pm 16,74$ kg (u rasponu 46 -118 kg), a BMI $29,3 \pm 4,77$ kg/m² (u rasponu 19-43 kg/m²).

Prosečna vrednost laboratorijskih parametara je bila: kreatinin $87,42 \pm 30,94$ μ mol/l (u rasponu 49-240,6 μ mol/l), cistatin C $1,11 \pm 0,35$ mg/l (u rasponu 0,59-2,33 mg/l), procenjena JGF $75,67 \pm 21,35$ ml/min/1.73 m² (u rasponu 24-120 ml/min/1.73 m²), urea $6,59 \pm 2,12$ mmol/l (u rasponu 3,5-12,8 mmol/l), ŠUK $10,25 \pm 4,45$ mmol/l (u rasponu 2,70-38,9 mmol/l), mokraćna kiselina $305,19 \pm 80,49$ μ mol/l (162-499 μ mol/l), HbA1c $69,17 \pm 20,69$ mmol/mol (u rasponu 9,66-126,88 mmol/mol). Prosečna vrednost mikroalbuminurije je iznosila $103,17 \pm 262,52$ mg/du (u rasponu 0,21-1942,35 mg/du); albuminuriju manju od 30 mg/du je imalo 60 (66,67%), mikroalbuminuriju 30-300 mg/du 21 (23,08%), a makroalbuminuriju veću od 300 mg/du 10 (11,11%) bolesnika.

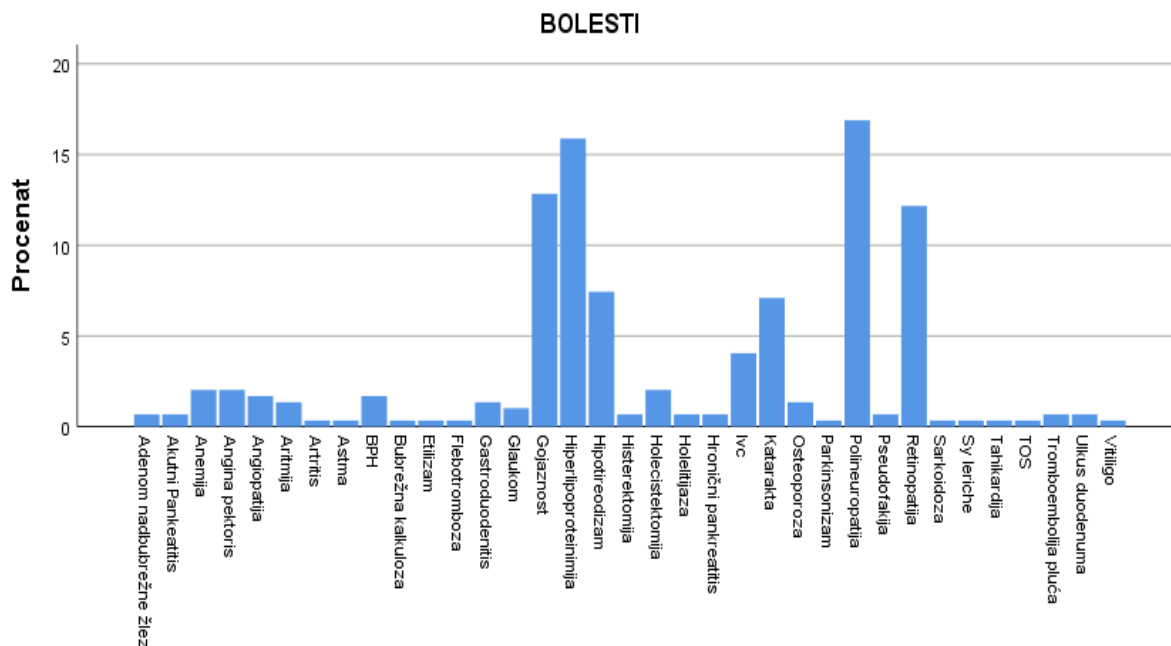
Prosečna dužina trajanja DM je iznosila $18,51 \pm 8,99$ god (u rasponu 2-48 god), a insulinske terapije $10,7 \pm 9,46$ god (u rasponu 0,5-39,9 god).

Tabela 4. Osnovne karakteristike pacijenata obolelih od DM tip 2.

DM (n=91)			
karakteristike	prosek	min	max
muškarci (n (%))	53 (58,2)		
žene (n (%))	38 (41,8)		
starost (godine; mean \pm SD)	$62,11 \pm 9,28$	35	85
visina (cm; mean \pm SD)	$168,1 \pm 12,02$	151	198
težina (kg; mean \pm SD)	$84,04 \pm 16,74$	46	118
BMI (kg/m ² ; mean \pm SD)	$29,3 \pm 4,77$	19	43
kreatinin (μ mol/l)	$87,42 \pm 30,94$	49	240.6
cistatin C (mg/l)	$1,11 \pm 0,35$	0.59	2.33
procenjena JGF (ml/min/1.73 m ²)	$75,67 \pm 21,35$	24	120
urea (mmol/l)	$6,59 \pm 2,12$	3.5	12.8
šuk (mmol/l)	$10,25 \pm 4,45$	2.70	38.9
mokraćna kiselina (μ mol/l)	$305,19 \pm 80,49$	162	499
HbA1c (%)	$8,54 \pm 1,73$	6	13.7
mikroalbuminurija (mg/du)	$103,17 \pm 262,52$	0,21	1942.35
dužina trajanja dm (god)	$18,51 \pm 8,99$	2	48
dužina trajanja insulinske th (god)	$10,7 \pm 9,46$	0.5	39.9
sistolni pritisak (mmHg)	$133,9 \pm 19,47$	90	200
dijastolni pritisak (mmHg)	$79,65 \pm 9,96$	60	110

Među DM pacijentima povišen sistolni pritisak je imalo 60 (65,93%), a dijastolni 22 (24,17%) pacijenata. Pušača je bilo 21 pacijent (23,1%), 70 njih su bili nepušači (76,9%).

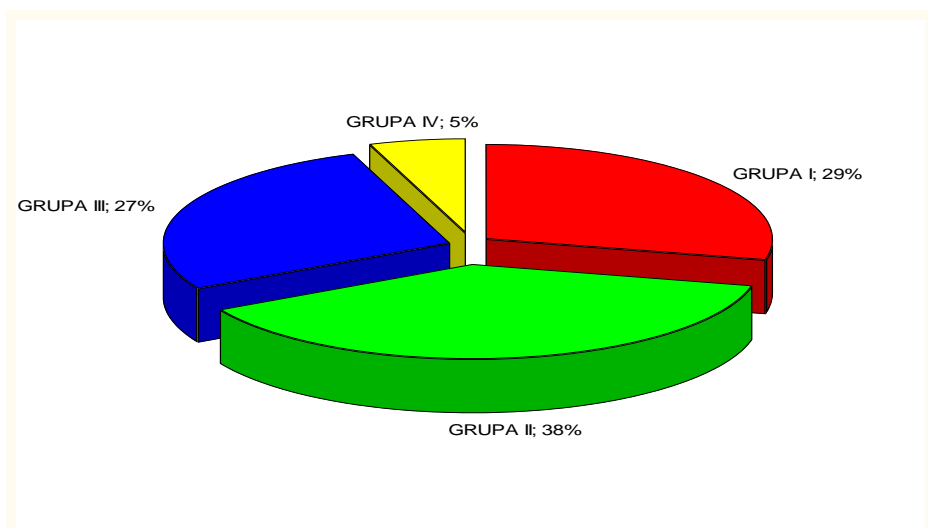
Pacijenti oboleli od dijabetesa imali su udružene bolesti, kao posledicu već prisutnog DM ili nezavisno kao prateću bolest. Najčešće su bile one koje imaju direktne veze sa osnovnim oboljenjem (retinopatija 36 (39,56%), polineuropatija 50 (54,95%), hiperlipoproteinemija 47 (51,65%) pacijenta). Probleme sa štitnom žlezdom je imalo 22 (24,17%) pacijenta. Udružene bolesti kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 su prikazane na Grafiku 3.



Grafik 3. Udružene bolesti kod DM pacijenata.

U grupi pacijenata obolelih od dijabetesa desni bubrež je bio niže položen ili malrotiran kod 12 (13,2%), a levi kod 3 (3,3%) pacijenta. Veličina bubrež je bila u referentnim vrednostima desno kod 84 (92,3%) i levo kod 85 (93,4%) pacijenta; jednostrana redukcija veličine je bila kod 1 (1,1%), a dvostrana kod 6 (6,6%) pacijenata. Debljina parenhima je bila očuvana kod 72 (79,1%) pacijenta; jednostrana redukcija debljine parenhima je bila kod 2 (2,2%), a dvostrana kod 17 (18,7%) pacijenata. Kortikomedularna diferencijacija je bila očuvana kod 51 (56%) pacijenta; jednostrano redukovana kod 1 (1,1%), dvostrano redukovana kod 24 (26,4%), odsutna jednostrano kod 1 (1,1%), a dvostrano kod 14 (15,4%) pacijenata. Mikrociste na desnom bubrež je imalo 19 (20,9%), a na levom 30 (33%) pacijenata. Hemoragična cista je bila kod 1 (1,1%), komplikovane ciste kod 3 (3,3%), a peripijelične ciste kod 8 (8,8%) pacijenata, angiomiolipom kod 1 (1,1%), ekstrarenalni pijelon kod 4 (4,4 %) pacijenta. Lamelarna tečnost oko bubrež je bila prisutna kod 22 (24,2%) obostrano i jednostrano kod 1 (1,1 %) pacijenta. Trakasto izmenjeno masno tkivo oko bubrež bilo je prisutno obostrano kod 53 (58,2%), a jednostrano kod 2 (2,2%) pacijenta.

Da bi utvrdili osetljivost posmatranih parametara pri različitom stepenu smanjenja bubrežne funkcije, na osnovu vrednosti procenjene JGF, pacijenti oboleli od dijabetesa melitus tip 2 su podeljeni u četiri grupe: I grupa JGF ≥ 90 ml/min/1,73m² u kojoj je bilo 26 (28,57%) , II grupa 89-60 ml/min/1,73m² sa 35 (38,46%), III grupa 59-30 ml/min/1,73m² sa 25 (27,47%) i IV grupa ≤ 29 ml/min/1,73m² sa 5 (5,5%) pacijenata.



Grafik 4. Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 zavisno od procenjene JGF.

Tabela 5. Osnovne karakteristike pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 zavisno od procenjene JGF.

karakteristike	≥ 90 ml/min/1.73 m ²	89-60 ml/min/1.73 m ²	59-30 ml/min/1.73 m ²	≤ 29 ml/min/1.73 m ²
broj	26	35	25	5
pol muški	16	21	14	2
ženski	10	14	11	3
starost (godine; mean \pm SD)	54,46 \pm 8,02	62,3 \pm 7,12	68,6 \pm 7,47	68,2 \pm 9,04
visina (cm; mean \pm SD)	168,6 \pm 9,35	167,7 \pm 15,83	169,5 \pm 9,02	161 \pm 2,9
težina (kg; mean \pm SD)	75,58 \pm 15,12	89,4 \pm 19,4	85,53 \pm 11,06	83,2 \pm 14,7
BMI (kg/m ² ; mean \pm SD)	26,48 \pm 4,19	30,7 \pm 5,12	29,96 \pm 3,6	31,04 \pm 5,17
kreatinin (μ mol/l)	68,03 \pm 8,17	79 \pm 14,23	103,74 \pm 30,33	162,98 \pm 45,49
cistatin C (mg/l)	0,81 \pm 0,1	1,02 \pm 0,09	1,33 \pm 0,24	2,16 \pm 0,255
procenjena JGF (ml/min/1.73 m ²)	99,89 \pm 7,11	77,9 \pm 7,08	56,64 \pm 11,68	30 \pm 5,34
urea (mmol/l)	5,26 \pm 1,06	6 \pm 1,56	7,67 \pm 1,77	11,76 \pm 0,83
šuk (mmol/l)	9,08 \pm 3,79	10,05 \pm 3,32	11,51 \pm 6,17	11,46 \pm 3,53
mokraćna kiselina (μ mol/l)	243,11 \pm 42,89	305,9 \pm 80,88	348,48 \pm 62,69	406,6 \pm 74,17
HbA1c (%)	8,4 \pm 2,03	8,5 \pm 1,65	8,47 \pm 1,38	9,76 \pm 2,13
mikroalbuminurija (mg/du)	25,59 \pm 30,13	71,32 \pm 120,17	170,82 \pm 417,22	420,63 \pm 456,18
dužina trajanja dm (god)	15,37 \pm 8,28	17,4 \pm 7,84	21,76 \pm 9,87	26,4 \pm 8,14
dužina trajanja insulinske th (god)	10,75 \pm 8,64	9,54 \pm 7,66	9 \pm 5,15	16,2 \pm 5,76
sistolni pritisak (mmHg)	120,04 \pm 18,81	133,57 \pm 15,41	134,48 \pm 21,41	144 \pm 35,78
dijastolni pritisak (mmHg)	79,81 \pm 10,63	80,29 \pm 8,98	78,56 \pm 10,24	80 \pm 14,14

Testiranja unutar varijable **godine** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-4,335$; $p=0,00$), I i III ($t=-6,896$; $p=0,00$), I i IV ($t=-3,483$; $p=0,025$), II i III ($t=-4,253$; $p=0,00$) i II i IV grupe ($t=-3,302$; $p=0,03$).

Testiranja unutar varijable **telesna težina** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-3,119$; $p=0,005$) i I i III grupe ($t=-2,487$ $p=0,02$).

Testiranja unutar varijable **BMI** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-3,458$; $p=0,002$), I i III ($t=-3,112$; $p=0,005$) i I i IV grupe ($t=-3,503$; $p=0,025$).

Testiranja unutar varijable **kreatinin** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-2,68$; $p=0,013$), I i III ($t=-6,426$; $p=0,00$), I i IV ($t=-4,742$; $p=0,009$), II i III ($t=-5,179$; $p=0,00$), II i IV ($t=-5,128$; $p=0,007$) i III i IV grupe ($t=-3,915$; $p=0,017$).

Testiranja unutar varijable **cistatin C** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-8,265$; $p=0,00$), I i III ($t=-11,514$; $p=0,00$), I i IV ($t=-14,393$; $p=0,00$), II i III ($t=-7,686$; $p=0,00$), II i IV ($t=-10,96$; $p=0,00$) i III i IV grupe ($t=-8,214$; $p=0,001$).

Testiranja unutar varijable **procenjena JGF** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=27,907$; $p=0,00$), I i III ($t=28,336$; $p=0,00$), I i IV ($t=23,39$; $p=0,00$), II i III ($t=15,456$; $p=0,00$), II i IV ($t=25,606$; $p=0,00$) i III i IV grupe ($t=15,958$; $p=0,00$).

Testiranja unutar varijable **urea** govore da postoje statistički značajne razlike između I i III ($t=-6,213$ $p=0,00$), I i IV ($t=-10,282$; $p=0,001$), II i III ($t=-4,699$; $p=0,00$), II i IV ($t=-7,902$; $p=0,001$) i III i IV grupe ($t=-5,923$; $p=0,004$).

Testiranja unutar varijable **mokraćna kiselina** govore da postoje statistički značajne razlike između I i II ($t=-2,88$; $p=0,008$), I i III ($t=-6,348$; $p=0,00$), I i IV ($t=-6,678$; $p=0,003$), II i III ($t=-3,112$; $p=0,005$) i III i IV grupe ($t=-3,163$; $p=0,034$).

Testiranja unutar varijable **dužina trajanja DM** govore da postoje statistički značajne razlike između I i III ($t=-3,224$; $p=0,004$) i I i IV grupe ($t=-3181$; $p=0,034$).

Tabela 6. Kortikomedularna diferencijacija bubrega prema stadijumima JGF kod DM pacijenata.

JGF	Kortikomedularna diferencijacija		
	očuvana	redukovana	odsutna
I grupa	48	4	0
II grupa	40	20	10
III grupa	13	21	16
IV grupa	2	5	3

*Podaci su prikazni prema ukupnom broju bubrega

U korteksu desnog bubrega prosečna ADC vrednost iznosila je $2489,98 \pm 360,55$ (u rasponu $1830,87-3905,66$) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2466,89 \pm 326,04$ (u rasponu $1482,97-3190$) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost u meduli desnog bubrega bila je $2362,32 \pm 314,58$ (u rasponu $1716,67-3953$) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2413,71 \pm 301,66$ (u rasponu $1721,33-3510,33$) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost korteksa oba bubrega bila je $2478,44 \pm 293,32$ (u rasponu $1862,58-3354,5$) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a medule $2388,01 \pm 268,57$ (u rasponu $1932,17-3457,17$) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost desnog bubrega bila je $2426,15 \pm 312,13$ (u rasponu $1865,67-3929,33$) $\times 10^{-6}$ mm²/s, a levog $2490,3 \pm 284,44$ (u rasponu $1701,15-3248,5$) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

Prosečna ADC vrednost parenhima oba bubrega bila je $2438,73 \pm 260,22$ (u rasponu $1967,08-3405,83$) $\times 10^{-6}$ mm²/s.

U korteksu desnog bubrega prosečna FA vrednost iznosila je $0,3251 \pm 0,07$ (u rasponu $0,18-0,57$), a levog $0,324 \pm 0,06$ (u rasponu $0,17-0,46$).

Prosečna FA vrednost u meduli desnog bubrega bila je $0,322 \pm 0,08$ (rasponu $0,17-0,53$), a levog $0,337 \pm 0,06$ (u rasponu $0,17-0,49$).

Prosečna FA vrednost korteksa oba bubrega bila je $0,339 \pm 0,07$ (u rasponu $0,18-0,52$), a medule $0,324 \pm 0,05$ (u rasponu $0,2-0,46$).

Prosečna FA desnog bubrega iznosila je $0,324 \pm 0,07$ (rasponu $0,18-0,52$), a levog $0,33 \pm 0,06$ (rasponu $0,18-0,45$).

Prosečna FA vrednost parenhima oba bubrega bila je $0,236 \pm 0,05$ (rasponu $0,2-0,43$).

Testiranjem hipoteza o razlikama dveju aritmetičkih sredina ADC varijabli kod obolelih od DM tip 2 došlo se do rezultata da NE POSTOJE statistički značajne razlike: između ADC vrednosti parenhima leve i desne strane ($p=0,631$), između ADC vrednosti korteksa leve i desne strane ($p=0,54$) i između ADC vrednosti medule leve i desne strane ($p=0,108$).

Testiranjem hipoteza o razlikama dveju aritmetičkih sredina FA varijabli kod obolelih od DM tip 2 došlo se do rezultata da NE POSTOJE statistički značajne razlike: između FA vrednosti parenhima leve i desne strane ($p=0,287$), između FA vrednosti korteksa leve i desne strane ($p=0,893$) i između FA vrednosti medule leve i desne strane ($p=0,069$).

ADC vrednost bila je visoko statistički značajno veća u korteksu nego u meduli ($p=0,00$). FA vrednost bila je veća u meduli nego u korteksu ($p=0,284$), ali bez statističke značajnosti.

Načinjen je ŠAPIRO WILK TEST normalnosti distribucije za pacijente obolele od dijabetesa melitusa radi procene normalnosti distribucije posmatranih varijabli.

Tabela 7. Test normalnosti distribucije.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistika	Stepen slobode	p	Statistika	Stepen slobode	p
ADC_DESNO_K	,187	10	,200	,921	10	,364
ADC_DESNO_M	,267	10	,041	,821	10	,026
ADC_LEVO_K	,152	10	,200	,942	10	,576
ADC_LEVO_M	,134	10	,200	,963	10	,817
ADC_UKUPNO	,158	10	,200	,950	10	,663
FA_K_DESNO	,166	10	,200	,945	10	,612
FA_M_DESNO	,268	10	,040	,914	10	,307
FA_K_LEVO	,276	10	,030	,831	10	,034
FA_M_LEVO	,192	10	,200	,942	10	,576
CEO_DESNI	,172	10	,200	,966	10	,848
CEO_LEVI	,134	10	,200	,958	10	,762
FA_UKUPAN	,126	10	,200	,964	10	,836
FA_OBA_KORTEKSA	,172	10	,200	,966	10	,848
FA_OBE_MEDULE	,157	10	,200	,950	10	,670
D_ADC_MEDULE_OBE	,169	10	,200	,954	10	,719
ADC_MEDULE_OBE	,147	10	,200	,977	10	,948
ADC_OBA_KORTEKSA	,158	10	,200	,915	10	,321
D_ADC_OBA_KORTEKSA	,202	10	,200	,918	10	,339
D_FA_OBA_KORTEKSA	,191	10	,200	,900	10	,219
D_FA_OBE_MEDULE	,238	10	,115	,866	10	,089

Na osnovu ŠAPIRO WILK TESTA zaključili smo da osim varijabli FA korteks levo i ADC medula desno, sve ostale varijable zadovoljavaju uslove normalnosti distribucije.

ANALIZA VARIJANSE (t test) po polu za ADC i FA varijable

Testiranje statističkih hipoteza po polu za varijable ADC i FA pokazuju da postoji statistički značajna razlika između muškaraca i žena za varijablu ADC levi bubreg ($t=2,562$; $p=0,015$), dok za varijable ADC desni bubreg, ADC korteks, medula, i parenhim oba bubrega, FA desni bubreg, FA levi bubreg, FA medula, korteks i parenhim oba bubrega one ne postoje.

Pirsonovi koeficijenti korelacije ranga

Analizom dobijenih Pirsonovih koeficijenta korelacije ranga između varijable godine starosti i svih ADC i FA varijabli pokazuju da ne postoje statistički značajne povezanosti.

Analizom dobijenih Pirsonovih koeficijenta korelacije ranga između varijable ADC i FA parenhima oba bubrega pacijenata obolelih od DM tip 2 pokazuju da postoji statistički značajna povezanost sa dužinom trajanja bolesti ($R=-0,665$; $p=0,046$, $R=-0,755$; $p=0,033$).

Uočena je statistički značajna povezanost između životne dobi i dužine trajanja dijabetesa melitusa tip 2 ($R=0,408$; $p=0,00$).

Analizirajući Pirsonove koeficijente korelacije utvrdili smo da postoji statistički značajna povezanost i između sledećih varijabli:

- Mikrolabuminurija ima pozitivnu korelaciju sa ureom ($R=0,339$; $p=0,01$), kreatininom ($R=0,307$, $p=0,003$), cistatinom C ($R=0,331$, $p=0,001$), kao i negativnu sa procenjenom JGF ($R=-0,315$; $p=0,002$);
- Urea ima negativnu i jaku korelaciju sa procenjenom JGF ($R=-0,71$; $p=0,00$), negativnu sa ADC korteksa oba bubrega ($R=-0,245$; $p=0,019$), ADC medule oba bubrega ($R=-0,304$; $p=0,003$) i ADC parenhima oba bubrega ($R=-0,291$; $p=0,005$);
- Kreatinin ima negativnu i jaku korelaciju sa procenjenom JGF ($R=-0,813$; $p=0,00$), negativnu sa ADC korteksa oba bubrega ($R=-0,303$; $p=0,004$), ADC medule oba bubrega ($R=-0,21$; $p=0,045$), ADC parenhima oba bubrega ($R=-0,275$; $p=0,008$), FA medule oba bubrega ($R=-0,216$; $p=0,039$) i FA parenhima oba bubrega ($R=-0,206$; $p=0,049$);
- Cistatin C ima negativnu i jaku korelaciju sa procenjenom JGF ($R=-0,896$; $p=0,00$), negativnu sa ADC korteksa oba bubrega ($R=-0,305$; $p=0,003$), ADC medule oba bubrega ($R=-0,261$; $p=0,012$) i ADC parenhima oba bubrega ($R=-0,302$; $p=0,004$);
- Procenjena JGF ima pozitivnu korelaciju sa ADC korteksa oba bubrega ($R=0,313$; $p=0,003$), ADC medule oba bubrega ($R=0,275$; $p=0,008$), ADC parenhima oba bubrega ($R=0,314$; $p=0,002$) i FA medule oba bubrega ($R=0,412$; $p=0,049$);
- ŠUK ima pozitivnu i značajnu korelaciju sa HbA1c ($R=0,357$, $p=0,001$) i značajnu i negativnu sa ADC desnog bubrega ($R=-0,388$, $p=0,049$).

ANOVA TEST ZA ADC GRUPE

Tabela 8. Test homogenosti varijansi.

ADC			
Leven Statistika	Stepen slobode 1	Stepen slobode 2	p
,749	3	87	,526

Na osnovu Leveneovog testa može sa zaključiti da je ispunjena pretpostavka o jednakosti varijansi grupa.

Tabela 9. Anova test.

ANOVA					
ADC					
	Suma kvadrata	Stepen slobode	Sredina kvadrata	F	p
Izmedju grupa	662558,639	3	220852,880	3,423	,021
Unutar grupa	5612447,913	87	64510,896		
Ukupno	6275006,552	90			

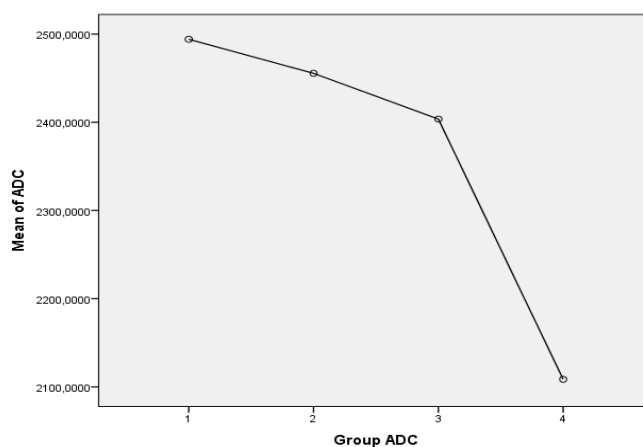
Na osnovu analize varijanse može se zaključiti da postoje statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti ADC grupa ($F_{(3,87)}=3,423$; $p \leq 0,05$).

Tabela 10. Post hoc test.

Zavisna varijabla: ADC
LSD

(I) Grupa ADC	(J) Grupa ADC	Razlika aritmetičkih sredina (I-J)	Std. Greška	p	95% Interval poverenja	
					Donja granica	Gornja granica
1	2	38,5975055	65,7598414	,559	-92,107300	169,302311
	3	90,4584769	71,1450920	,207	-50,950097	231,867051
	4	385,5160769	124,0297037	,003	138,993611	632,038543
2	1	-38,5975055	65,7598414	,559	-169,302311	92,107300
	3	51,8609714	66,5101817	,438	-80,335216	184,057159
	4	346,9185714	121,4304227	,005	105,562458	588,274685
3	1	-90,4584769	71,1450920	,207	-231,867051	50,950097
	2	-51,8609714	66,5101817	,438	-184,057159	80,335216
	4	295,0576000	124,4291563	,020	47,741178	542,374022
4	1	-385,5160769	124,0297037	,003	-632,038543	-138,993611
	2	-346,9185714	121,4304227	,005	-588,274685	-105,562458
	3	-295,0576000	124,4291563	,020	-542,374022	-47,741178

Na osnovu rezultata Post hoc testa zaključujemo da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($p=0,003$), između II i IV grupe ($p=0,005$) i III i IV grupe ($p=0,02$).



Grafik 4. Post hoc test

ANOVA TEST ZA FA GRUPE

Tabela 11. Test homogenosti varijanse.

FA			
Levene Statistika	Stepen slobode 1	Stepen slobode 2	p
,997	3	87	,398

Na osnovu Leveneovog testa može se zaključiti da je ispunjena pretpostavka o jednakosti varijansi grupa.

Tabela 12. Anova test.

ANOVA					
FA					
	Suma kvadrata	Stepen slobode	Sredina kvadrata	F	p
Izmedju grupa	,004	3	,001	,407	,749
Unutar grupa	,259	87	,003		
Ukupno	,262	90			

Na osnovu rezultata analize varijanse može se zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike između prosečnih vrednosti FA grupa ($F_{(3,87)}=0,407$; $p>0,05$).

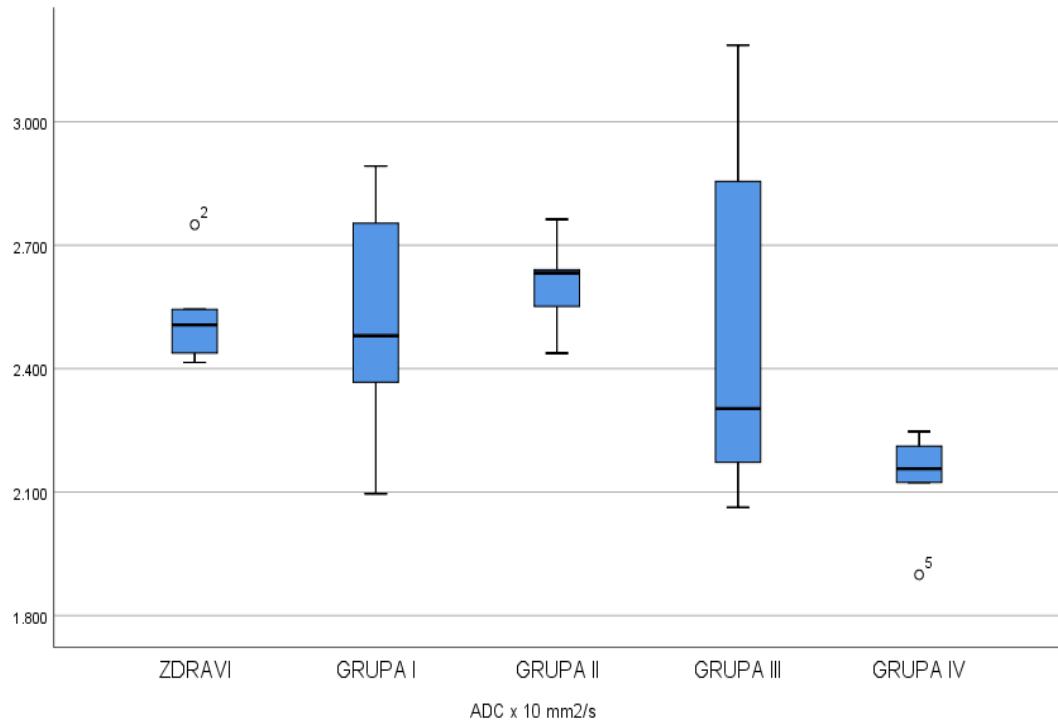
Kada smo na osnovu vrednosti albuminurije DM tip 2 pacijente bili podelili u dve grupe: grupu I (pacijenti sa normo i mikroalbuminurijom) i grupu II (pacijenti sa makroalbuminurijom) nisu dobijene statistički značajne povezanosti između varijabli ADC i FA korteksa, medule i parenhima oba bubrega i albuminurije. Potom smo pacijente obolele od DM tip 2 bili podelili u tri grupe (normo, mikro i makroalbuminurija), gde nisu utvrđene statistički značajne povezanosti između varijabli ADC i FA korteksa, medule i parenhima oba bubrega i albuminurije.

4.3. KONTROLNA GRUPA I PACIJENTI SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

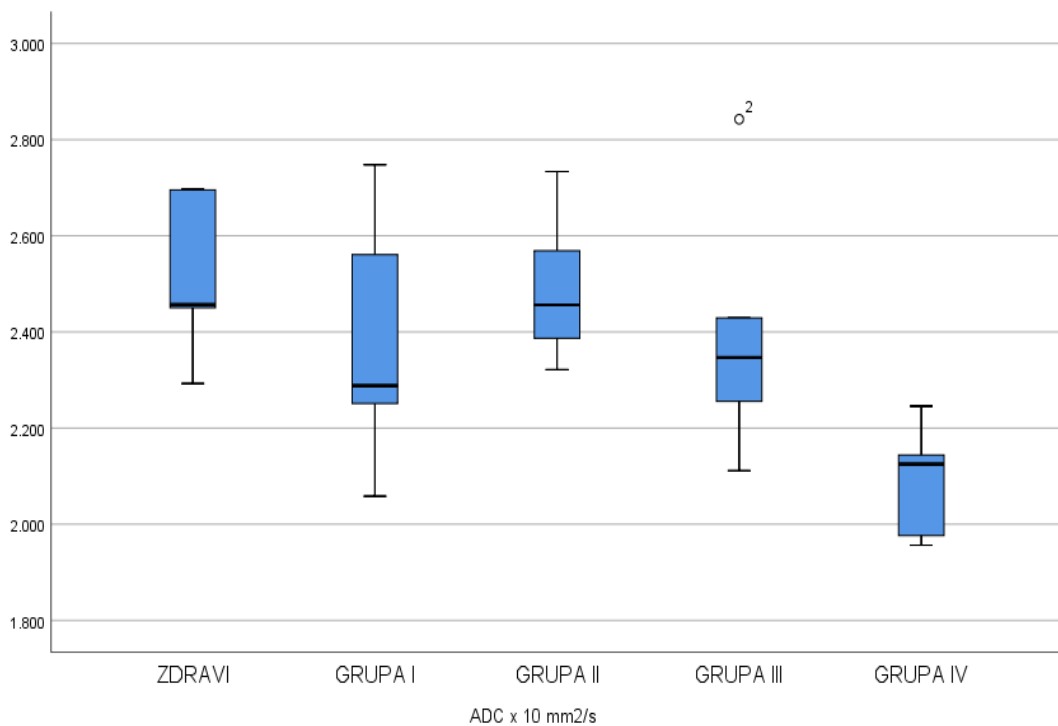
Tabela 13. Karakteristike ispitivanih grupa uz prikaz međusobne statističke značajnosti.

karakteristike	DM (n=91)	Zdravi volonteri (n=10)	p
muškarci (n (%))	53 (58,2)	3(30)	
žene (n (%))	38 (41,8)	7 (70)	
starost (godine; mean ± SD)	62,11 ± 9,28	32,2 ± 4,58	0,000
visina (cm; mean ± SD)	168,1 ± 12,02	172,6 ± 7,79	0,113
težina (kg; mean ± SD)	84,04 ± 16,74	69,9 ± 16,42	0,049
BMI (kg/m ² ; mean ± SD)	29,3 ± 4,77	23,45 ± 4,11	0,01
kreatinin (μmol/l)	87,42 ± 30,94	74,3 ± 14,69	0,437
cistatin C (mg/l)	1,11 ± 0,35	0,81 ± 0,11	0,112
procenjena JGF (ml/min/1.73 m ²)	75,67 ± 21,35	103,85 ± 14,17	0,024
urea (mmol/l)	6,59 ± 2,12	4,31 ± 1,18	0,026
šuk (mmol/l)	10,25 ± 4,45	4,89 ± 0,58	0,002
HbA1c (%)	8,54 ± 1,73	5,09 ± 0,11	0,002

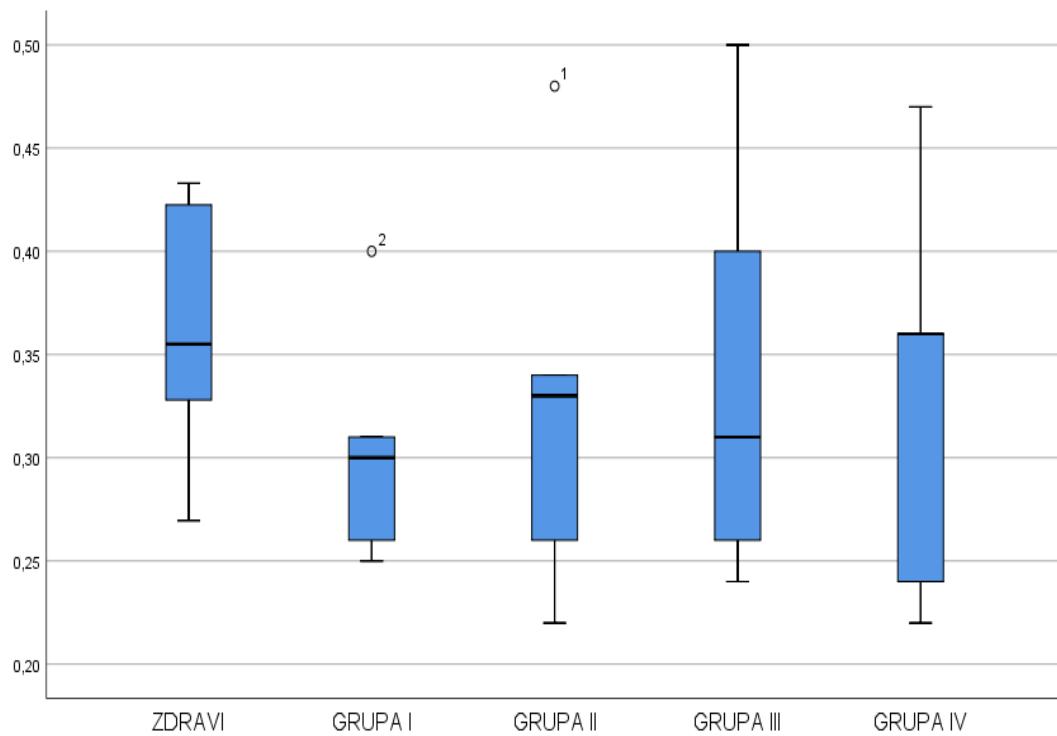
Između varijabli godine života, težina, BMI, procenjena JGF, HbA1c, urea i ŠUK, postoji statistička značajnost, tj. postoje razlike između pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 i zdravih dobrovoljaca.



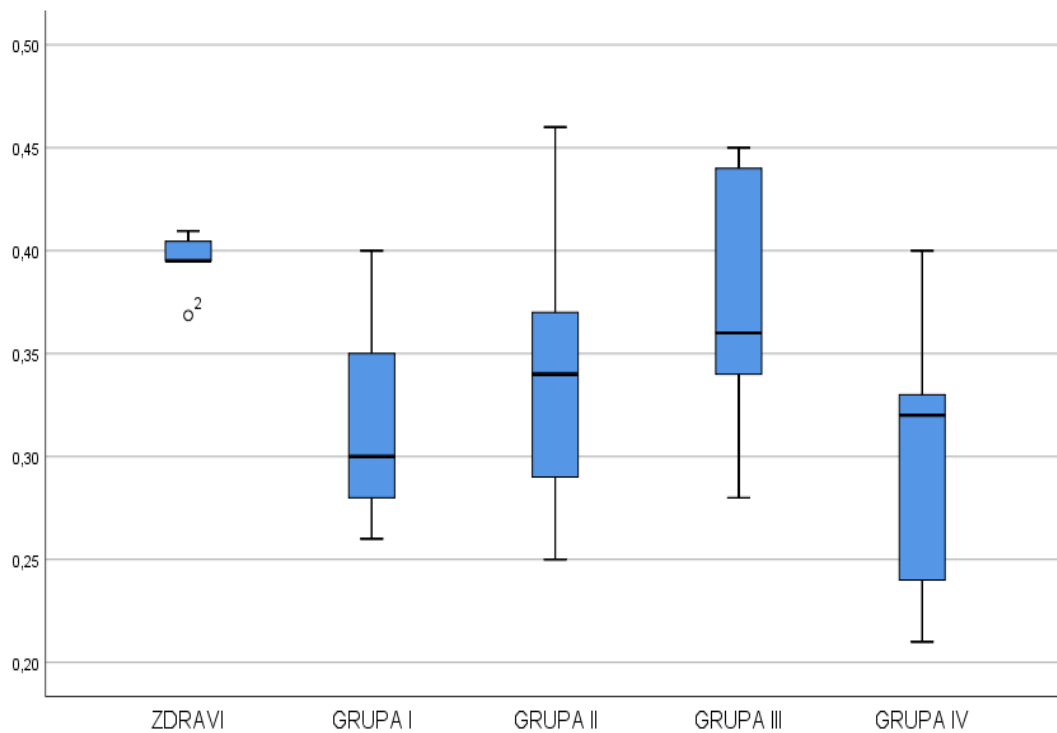
Grafik 4. Distribucija ADC vrednosti korteksa oba bubrega ($ADC \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



Grafik 5. Distribucija ADC vrednosti medule oba bubrega ($ADC \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



Grafik 6. Distribucija FA vrednosti korteksa oba bubrega kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.

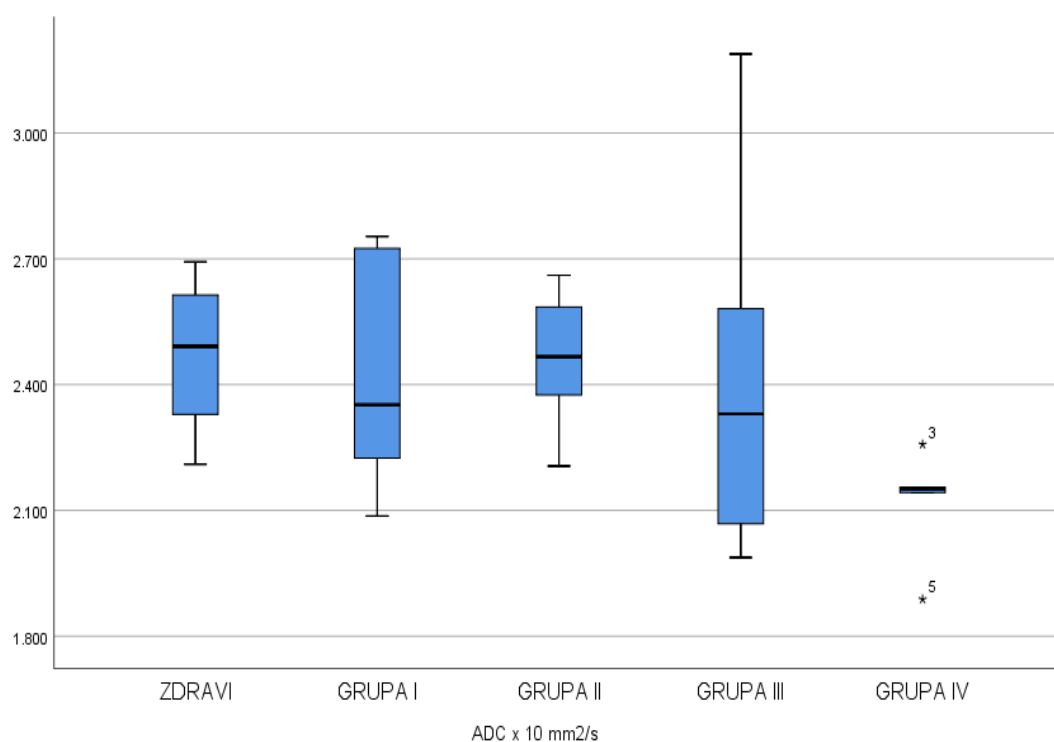


Grafik 7. Distribucija FA vrednosti medule oba bubrega kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.

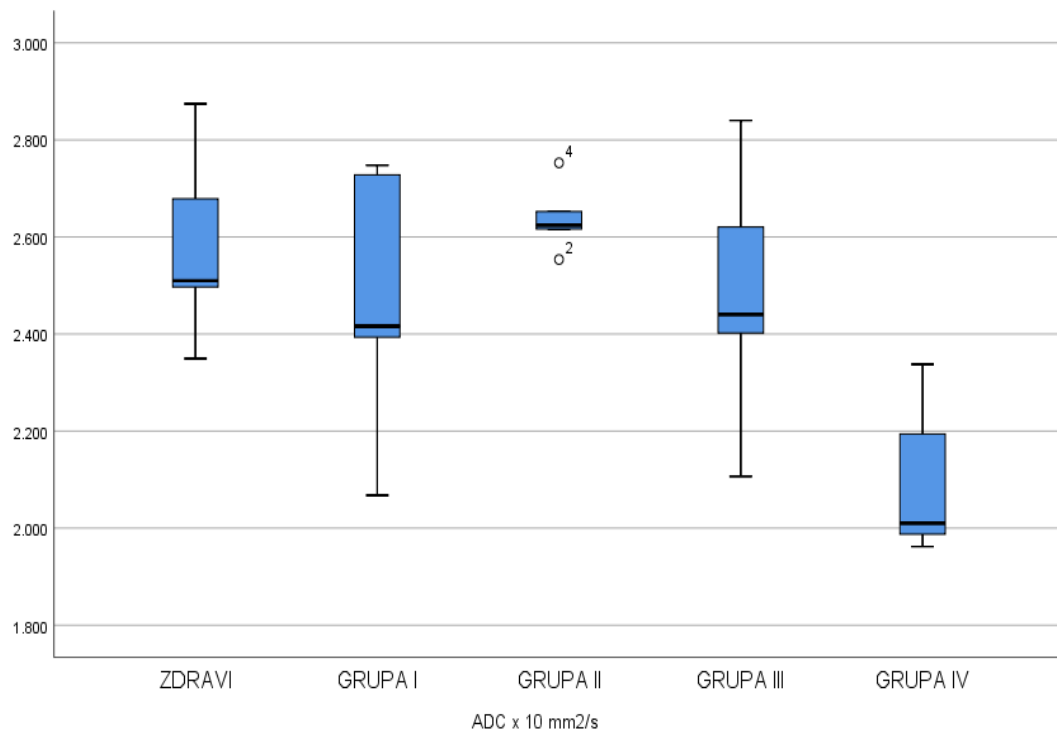
Tabela 14. Srednja ADC vrednost prema stadijumima procenjene JGF.

	kontrolna grupa (n=10)	≥ 90 ml/min/1.73 m ² (n=26)	89-60 ml/min/1.73 m ² (n=35)	59-30 ml/min/1.73 m ² (n=25)	≤ 29 ml/min/1.73 m ² (n=5)
srednja vrednost ADC parenhima desno	2435,75 ± 175,39	2470,82 ± 283,16	2465,70 ± 348,49	2385,77 ± 284,31	2118,95 ± 137,31
srednja vrednost ADC parenhima levo	2509,30 ± 222,17	2517,39 ± 280,36	2445,32 ± 283,54	2421,53 ± 268,39	2098,23 ± 162,08
srednja vrednost ADC parenhima obostrano	2477,02 ± 115,86	2494,11 ± 253,61	2455,51 ± 275,85	2403,65 ± 238,23	2108,59 ± 117,3

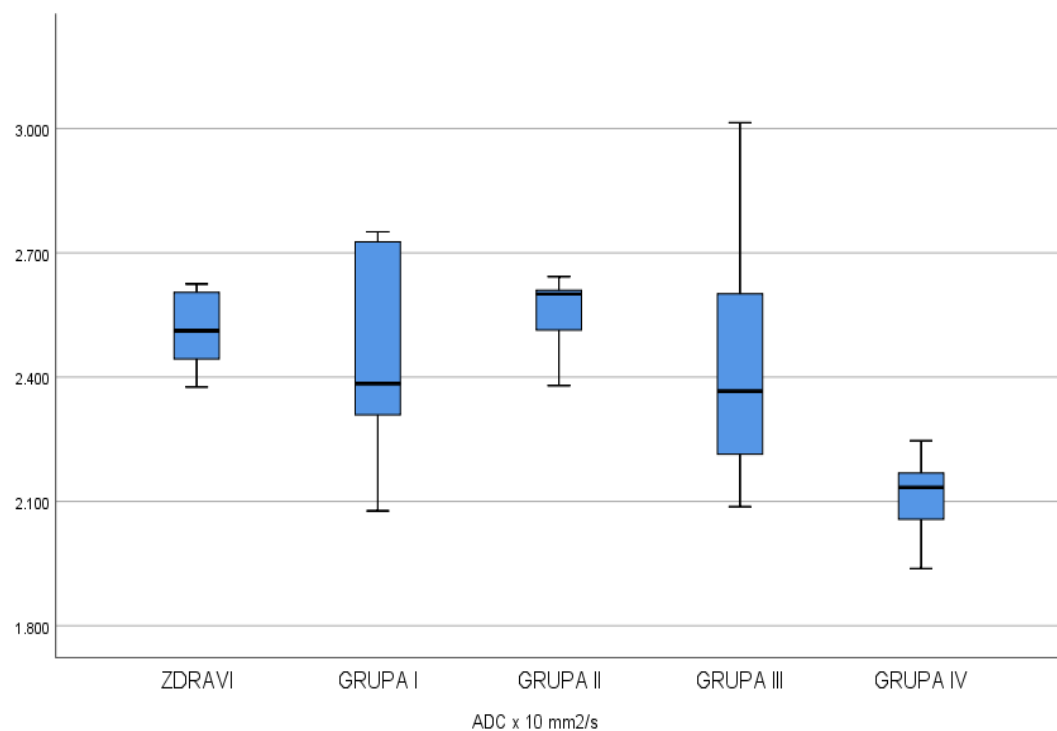
*ADC x 10⁻⁶ mm²/s



Grafik 8. Distribucija ADC vrednosti desnog bubrega (ADC x 10⁻⁶ mm²/s) kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



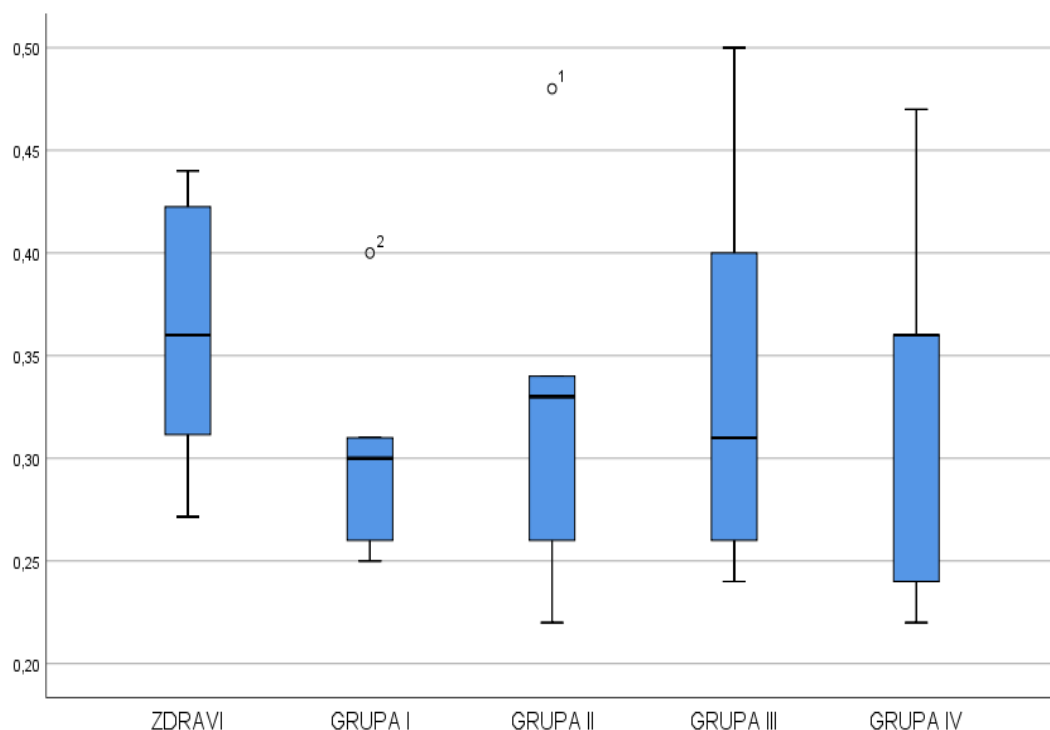
Grafik 9. Distribucija ADC vrednosti levog bubrega ($\text{ADC} \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



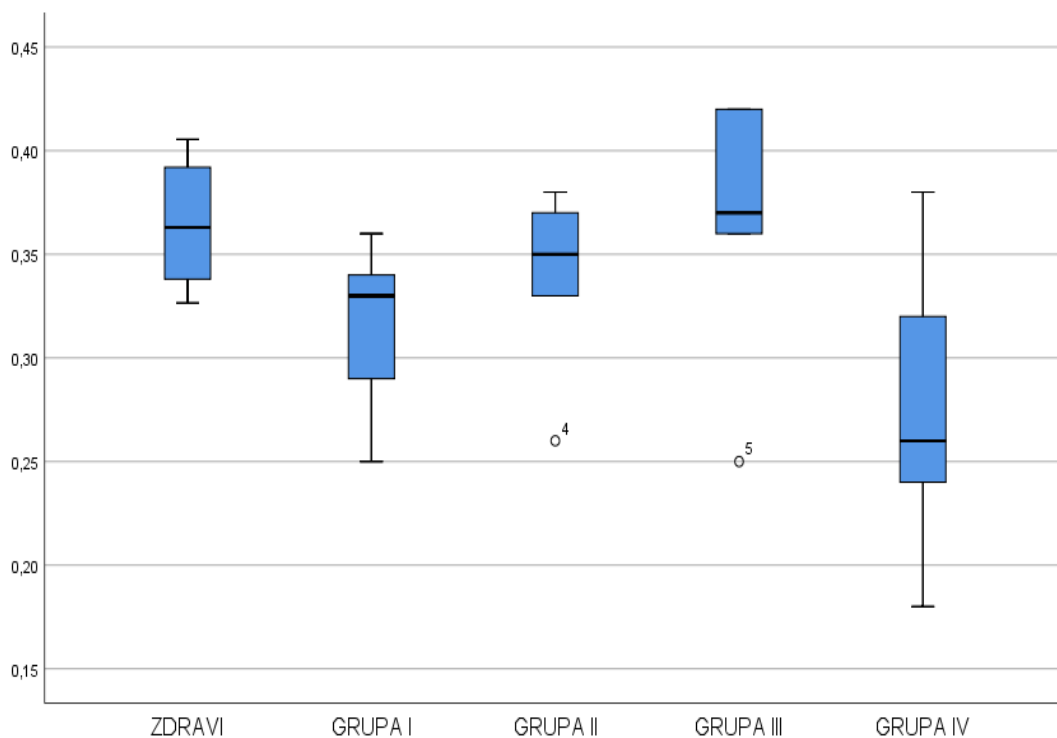
Grafik 10. Distribucija ADC vrednosti parenhima oba bubrega ($\text{ADC} \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.

Tabela 15. Srednja FA vrednost prema stadijumima procenjene JGF.

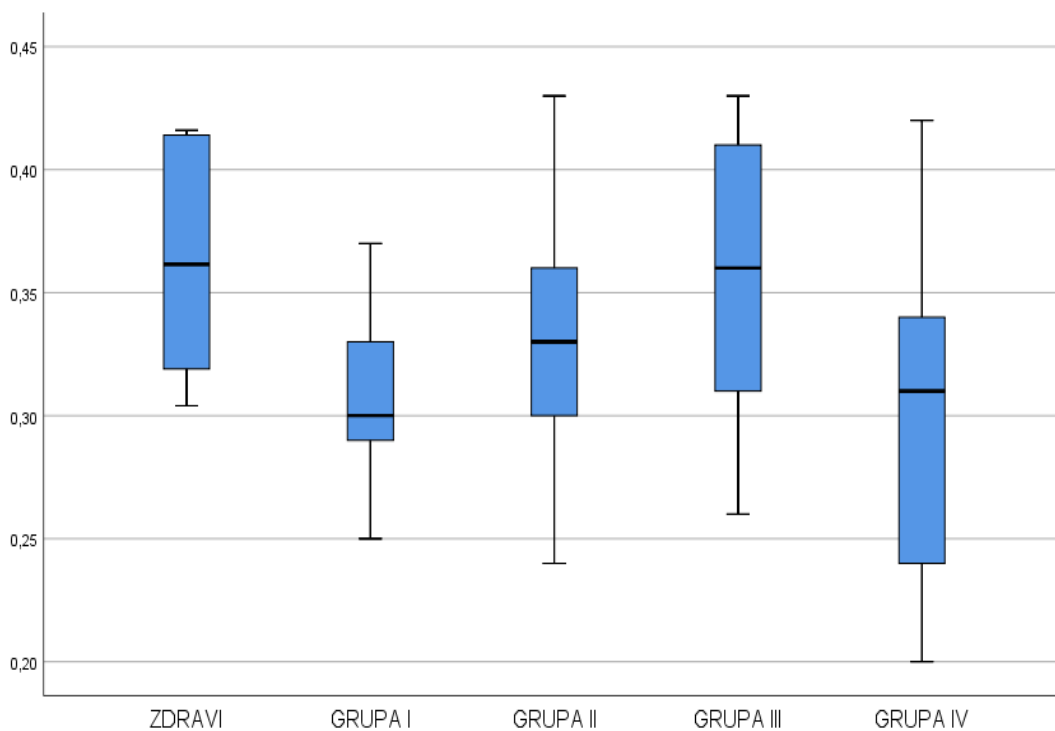
	kontrolna grupa (n=10)	≥ 90 ml/min/1.73 m ² (n=26)	89-60 ml/min/1.73 m ² (n=35)	59-30 ml/min/1.73 m ² (n=25)	≤ 29 ml/min/1.73 m ² (n=5)
srednja vrednost FA desno	,3289 ± ,07	,3219 ± ,07	,3269 ± ,07	,3204 ± ,08	,3300 ± ,10
srednja vrednost FA levo	,3469 ± ,04	,3381 ± ,06	,3322 ± ,06	,3296 ± ,05	,2760 ± ,08
srednja vrednost FA obostrano	,3378 ± ,05	,3285 ± ,05	,3300 ± ,05	,3246 ± ,05	,3020 ± ,09



Grafik 11. Distribucija FA vrednosti desnog bubrega kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



Grafik 12. Distribucija FA vrednosti levog bubrega kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.



Grafik 13. Distribucija FA vrednosti parenhima oba bubrega kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 u formi grafika box-plot, podeljenih u grupe na osnovu procenjene JGF.

Testiranje statističkih hipoteza između grupe zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2

Postoji statistički značajna razlika između varijable FA medule obe bubrega pacijenta obolelih od DM i zdravih dobrovoljaca ($t=-2,931$, $p=0,017$), pri čemu je vrednost FA medule značajno niža kod obolelih. Ne postoje statistički značajne razlike između varijabli ADC korteksa i medule oba bubrega, i FA korteks oba bubrega.

Testiranjem hipoteza o razlikama aritmetičkih sredina između različitih grupa pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 i zdravih dobrovoljaca

Testiranja unutar varijable ADC korteks desnog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=1,637$; $p=0,048$) i između II i IV grupe ($t=3,261$; $p=0,031$).

Testiranja unutar varijable ADC medule desnog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-4,425$; $p=0,011$).

Testiranja unutar varijable ADC korteks levog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=4,779$; $p=0,009$) i između II i IV grupe ($t=5,867$; $p=0,004$), kao i između zdravih dobrovoljaca i IV grupe gde postoji visoka statistička značajnost ($t=-12,3$; $p=0,000$).

Testiranja unutar varijable ADC medule levog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=3,291$; $p=0,03$), visoka statistička značajnost između II i IV grupe ($t=15,71$; $p=0,000$), statistički značajne razlike između III i IV grupe ($t=3,585$; $p=0,023$) i visoka statistička značajnost između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-5,198$; $p=0,007$).

Testiranja unutar varijable ADC korteksa oba bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=4,374$; $p=0,012$), visoka statistički značajnost između II i IV grupe ($t=5,927$; $p=0,004$) i statističke značajne razlike između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-4,523$; $p=0,011$).

Testiranja unutar varijable ADC medule oba bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=3,112$; $p=0,036$), visoka statistička značajnost između II i IV grupe ($t=6,337$; $p=0,003$) i zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-9,91$; $p=0,001$).

Testiranja unutar varijable ADC desnog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=2,648$; $p=0,047$), između II i IV grupe ($t=4,116$; $p=0,015$), kao i između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-3,38$; $p=0,028$).

Testiranja unutar varijable ADC levog bubrega govore da postoje visoke statistički značajnosti između I i IV grupe ($t=4,743$; $p=0,009$), između II i IV grupe ($t=10,8$; $p=0,000$) i između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-18,5$; $p=0,000$).

Testiranja unutar varijable ADC parenhima oba bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=4,16$; $p=0,014$), visoka statistička značajnost između II i IV grupe ($t=9,858$; $p=0,001$) i statistička značajna razlika između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-7,525$; $p=0,002$).

Testiranja unutar varijable FA korteksa desnog bubrega između grupa dosli smo do zaključak da ne postoje statistički značajne razlike unutar varijable.

Testiranja unutar varijable FA medule desnog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-2,244$; $p=0,049$).

Testiranja unutar varijable FA korteksa levog bubrega govore da ne postoje statistički značajne razlike unutar varijable.

Testiranja unutar varijable FA medule levog bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između I i IV grupe ($t=1,312$; $p=0,049$), između II i IV grupe ($t=2,902$; $p=0,044$) i između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-3,679$; $p=0,021$).

Testiranja unutar varijable FA korteksa oba bubrega govore da ne postoje statistički značajne razlike između varijabli.

Testiranja unutar varijable FA medule obe bubrega govore da postoje statističke značajne razlike između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-2,613$; $p=0,049$).

Testiranja unutar varijable FA desnog bubrega govore da ne postoje statističke značajne razlike između varijabli.

Testiranja unutar varijable FA levog bubrega govore da ne postoje statistički značajne razlike između varijabli.

Testiranja unutar varijable FA parenhima oba bubrega govore da postoje statistički značajne razlike između zdravih dobrovoljaca i IV grupe ($t=-1,264$; $p=0,05$).

Na osnovu sprovedenih pojedinačnih testiranja varijabli došli smo do zaključka da je potrebno testirati sledeće varijable radi jednostavnijeg pregleda dobijenih rezultata.

Testiranja unutar varijable ADC korteksa oba bubrega govore da je ADC vrednost korteksa u grupi I značajno veća u odnosu na grupu IV ($t=4,374$; $p=0,012$), u grupi II u odnosu na grupu IV ($t=5,927$; $p=0,004$) i kod zdravih dobrovoljaca u odnosu na IV grupu ($t=-4,523$; $p=0,011$).

Testiranja unutar varijable ADC medule oba bubrega govore da je ADC vrednost medule u grupi I veća u odnosu na grupu IV ($t=3,112$; $p=0,036$), u grupi II visoko značajno veća u odnosu na grupu IV ($t=6,337$; $p=0,003$) i visoko značajno veća kod zdravih dobrovoljaca u odnosu na grupu IV ($t=-9,913$; $p=0,001$).

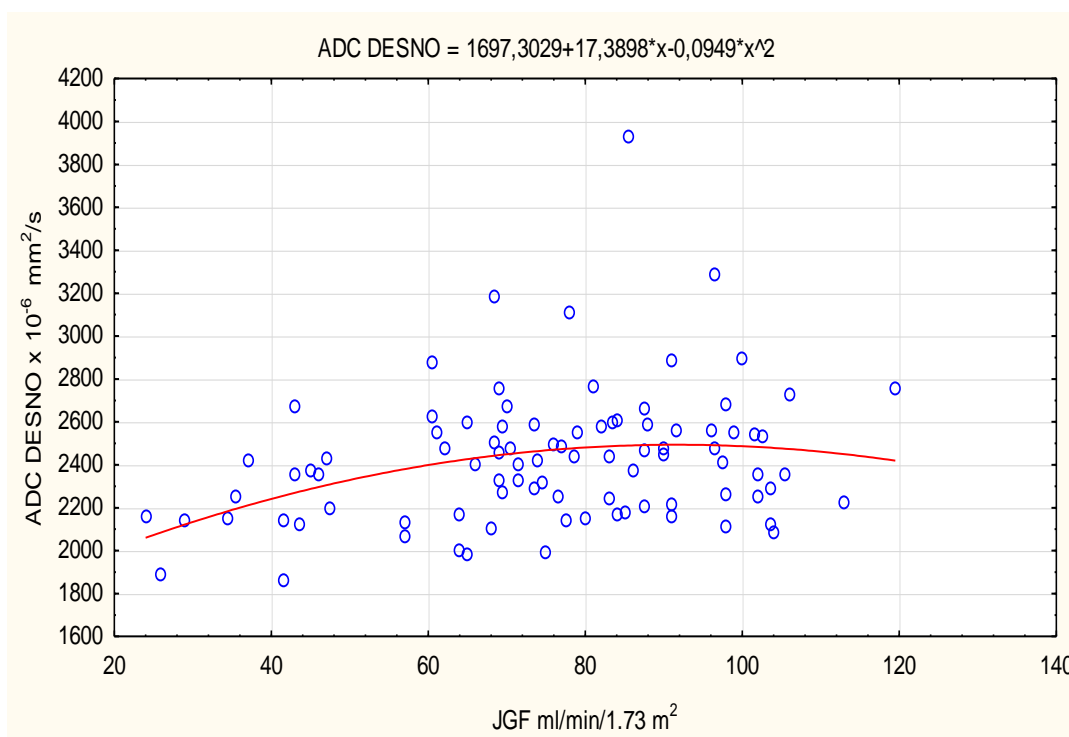
Testiranja unutar varijable ADC parenhima oba bubrega govore da je ADC vrednost parenhima značajno veća u I grupi u odnosu na IV grupu ($t=4,160$; $p=0,014$), visoko značajno veća u II grupi u odnosu na IV grupu ($t=9,858$; $p=0,001$) i visoko značajno veća kod zdravih dobrovoljaca u odnosu na grupu IV ($t=-7,525$; $p=0,002$).

Testiranja unutar varijable FA medule oba bubrega govore da je FA vrednost medule kod zdravih dobrovoljaca statistički veći u odnosu na I grupu ($t=-2,931$; $p=0,017$) i kod zdravih dobrovoljaca u odnosu na grupu IV ($t=-2,613$; $p=0,049$).

Regresiona i korelaciona analiza

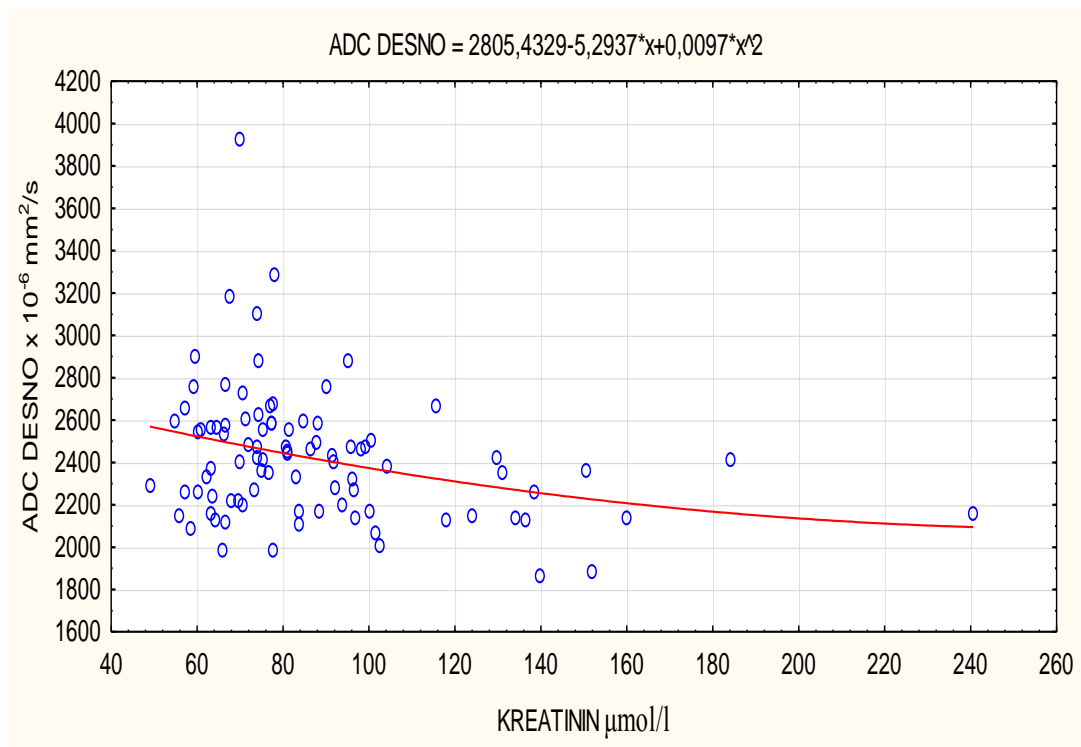
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,227$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,381$; $p=0,098$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=4334,782-59,420x+0,452x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,317$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=4,911$; $p=0,010$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=1697,303+17,39x-0,095x^2$.



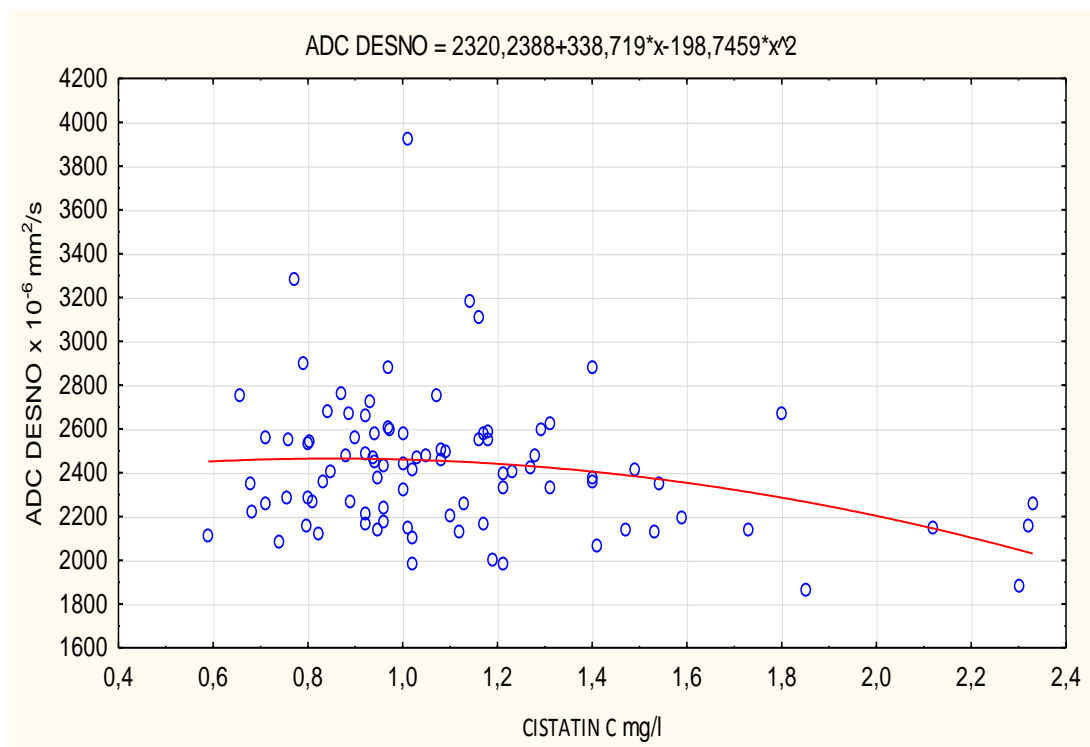
Grafik 14. Korelacija između ADC vrednosti desnog bubrega i procenjene JGF.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,299$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=4,304$; $p=0,016$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2805,433-5,294x+0,01x^2$.



Grafik 15. Korelacija između ADC vrednosti desnog bubrega i kreatinina u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,278$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=3,691$; $p=0,029$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2320,239+338,719x-198,746x^2$.



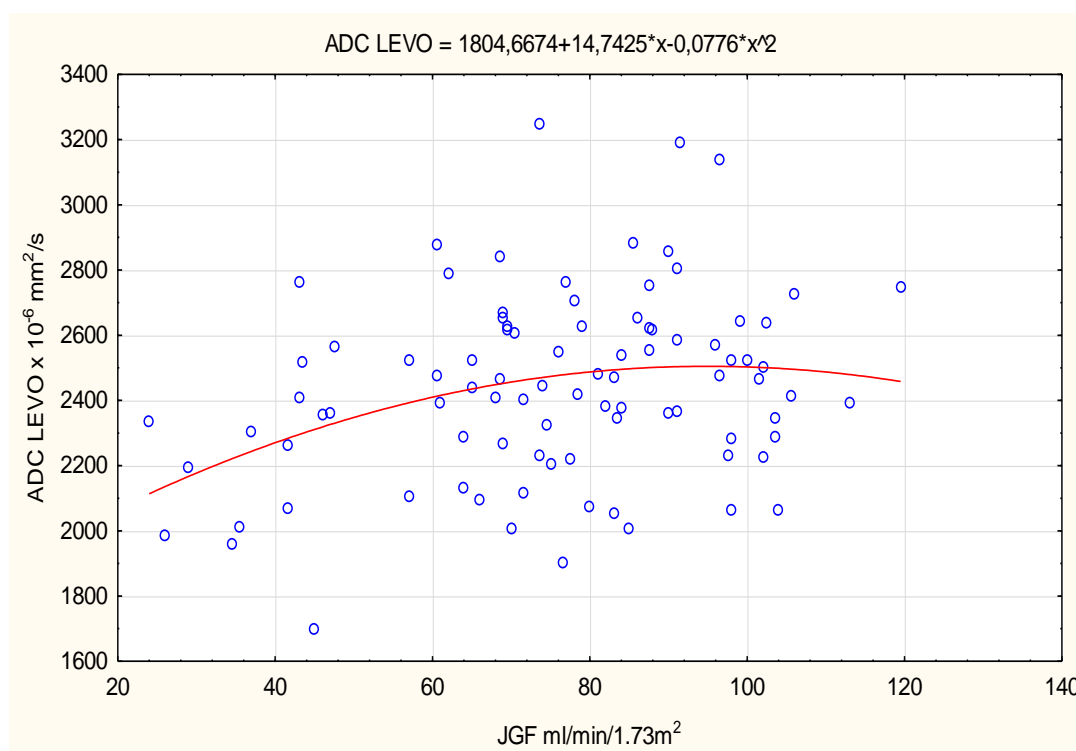
Grafik 16. Korelacija između ADC vrednosti desnog bubrega i Cys C u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,136$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,815$; $p=0,446$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2433,983+0,059x-0,001x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu ADC desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,223$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,306$; $p=0,106$). Varijabla ADC desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=3053,312-156,872x+8,497x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,195$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=1,737$; $p=0,182$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=3289,494-22,319x+0,136x^2$.

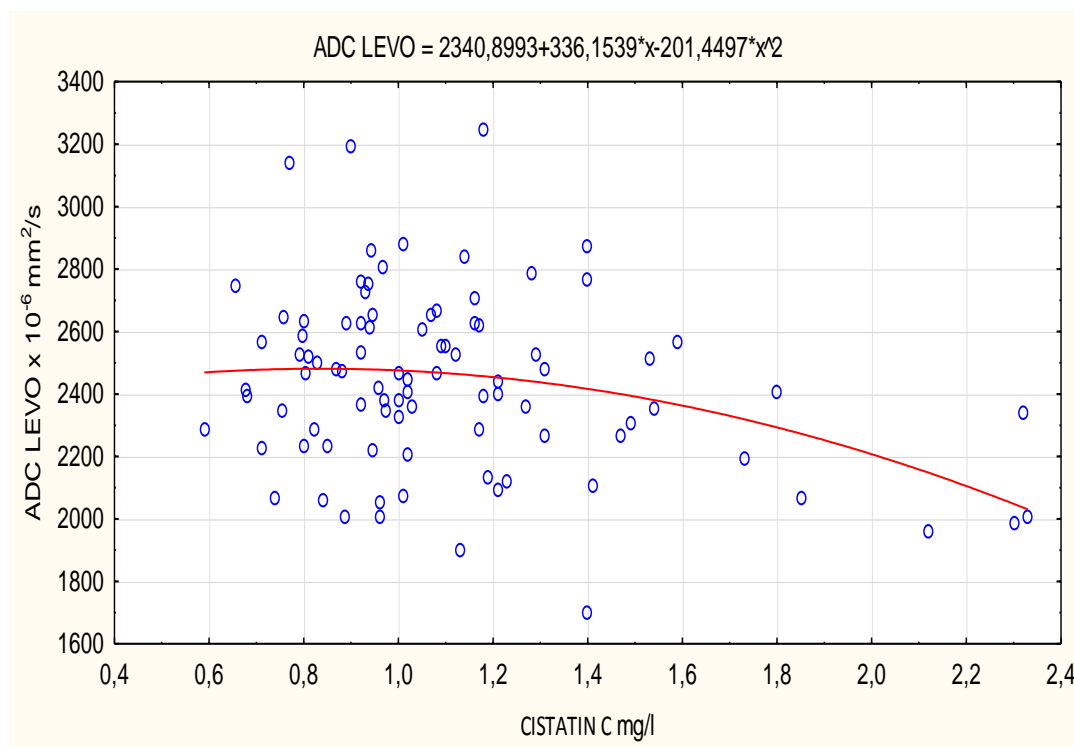
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,319$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=4,976$; $p=0,009$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=1804,667+14,743x-0,078x^2$.



Grafik 17. Korelacija između ADC vrednosti levog bubrega i procenjene JGF.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,19$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=3,317$; $p=0,072$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po funkciji: $Y=2592,65-1,743x$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,318$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=4,935$; $p=0,009$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2340,899+336,154x-201,45x^2$.



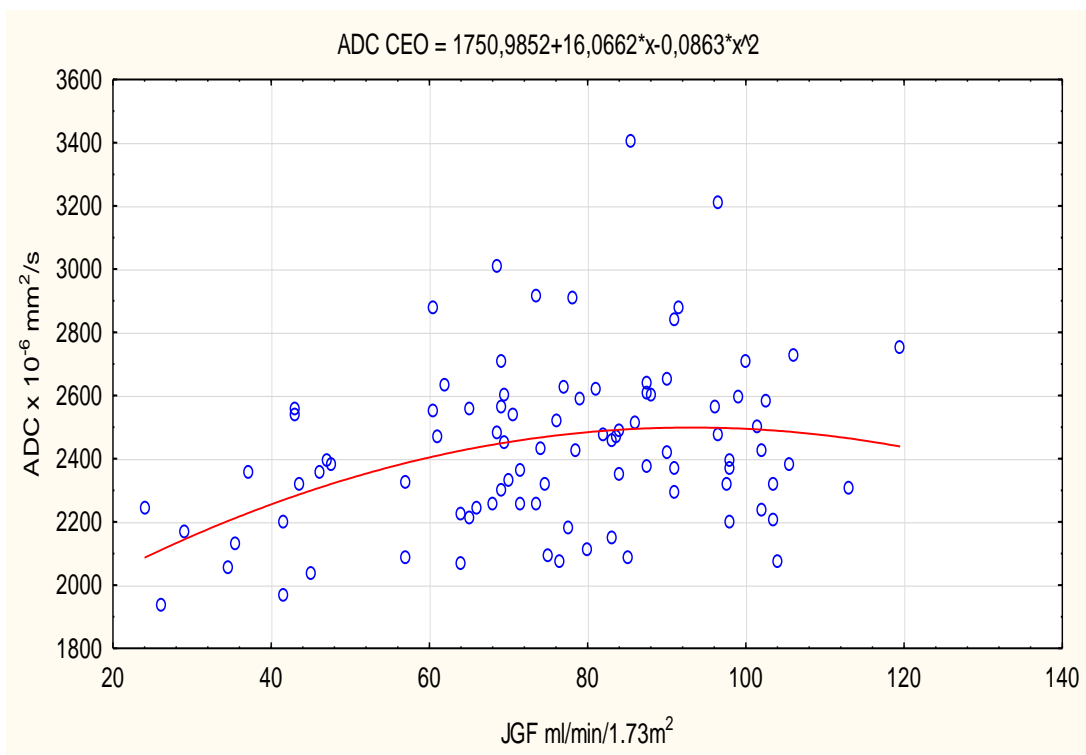
Grafik 18. Korelacija između ADC vrednosti levog bubrega i Cys C u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,121$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,651$; $p=0,524$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2446,31+0,14x-0,0000897x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu ADC levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,206$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=1,948$; $p=0,149$). Varijabla ADC levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=3095,573-181,92x+11,355x^2$.

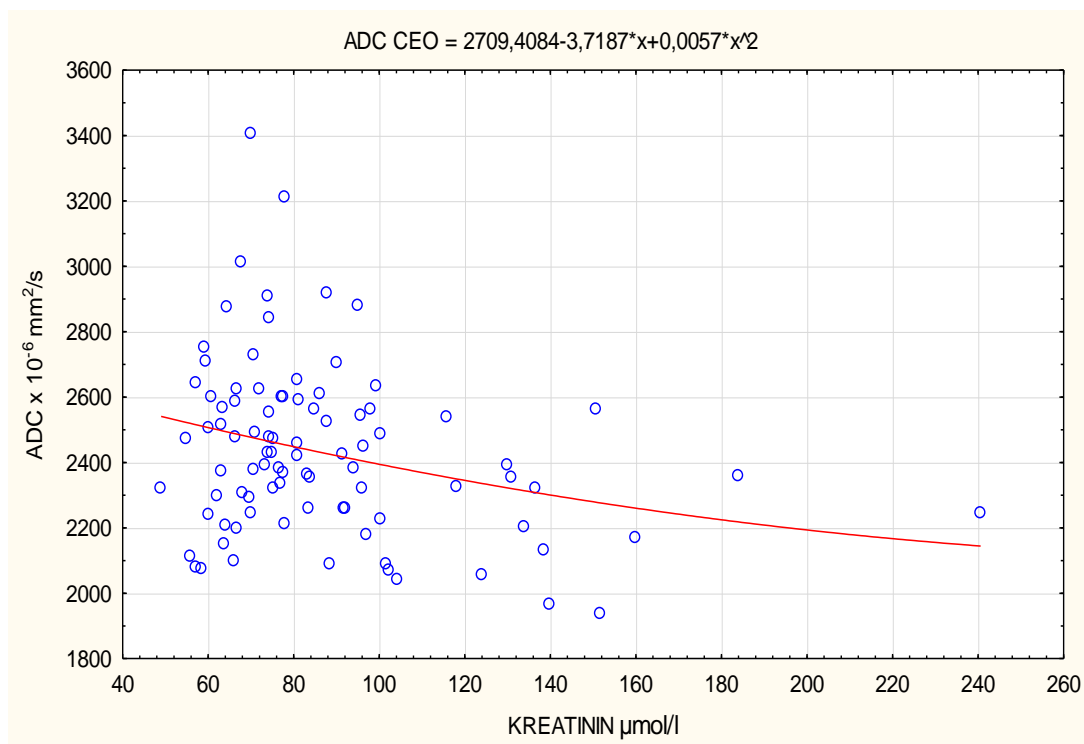
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,226$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,363$; $p=0,10$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=3812,138-40,87x+0,294x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,359$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=6,501$; $p=0,002$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=1750,985+16,066x-0,086x^2$.



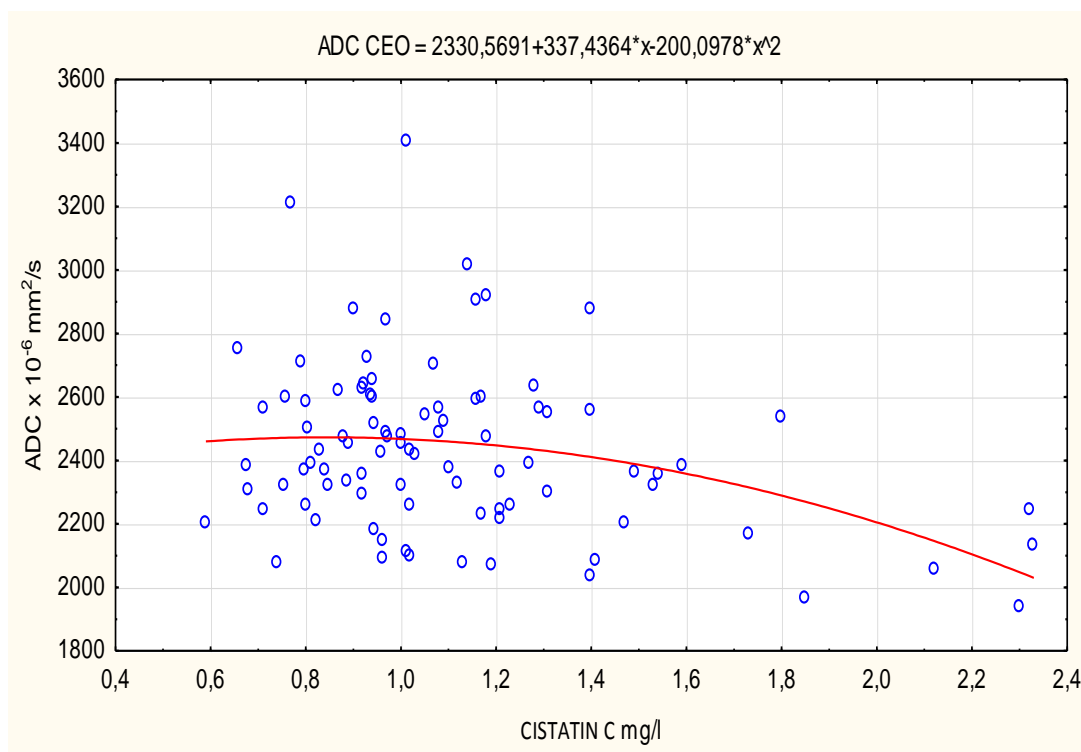
Grafik 19. Korelacija između ADC vrednosti bubrega i procenjene JGF.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelaciju vezu ($R=0,278$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=3,688$; $p=0,029$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2709,408-3,719x+0,006x^2$.



Grafik 20. Korelacija ADC vrednosti bubrega i kreatinina u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,335$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=5,58$; $p=0,005$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2330,569+337,436x-200,098x^2$.



Grafik 21. Korelacija ADC vrednosti parenhima oba bubrega i Cys C u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,145$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,938$; $p=0,395$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=2440,147+0,036x-0,001x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu ADC parenhima oba bubrega pokazuje na slabu korelacinu vezu ($R=0,23$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,455$; $p=0,092$). Varijabla ADC parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y= 3074,444-169,396x+9,926x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,239$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,665$; $p=0,075$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,283-0,0006x+0,00002x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,075$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,247$; $p=0,782$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,279+0,01x-0,509x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,102$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,459$; $p=0,633$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,333+0,000021x-0,00000086x^2$.

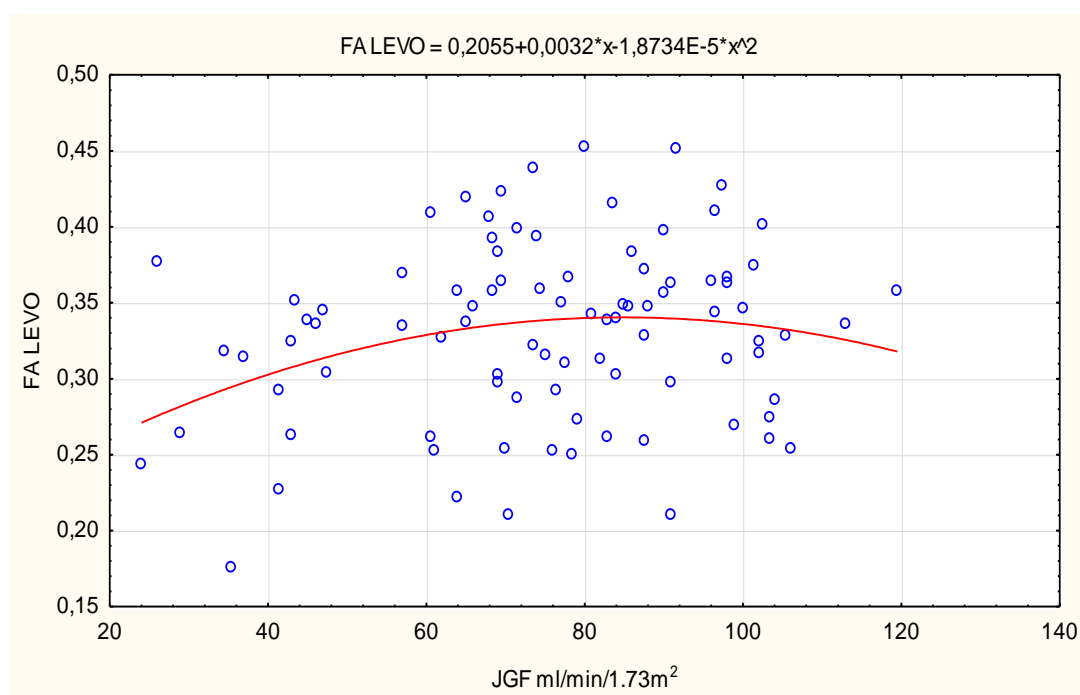
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,074$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,245$; $p=0,783$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,299+0,047x-0,02x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,147$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,959$; $p=0,387$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,326-0,000015x-0,000000016x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu FA desnog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,096$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,409$; $p=0,665$). Varijabla FA desnog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,37-0,01x+0,0001x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu FA levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,104$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,485$; $p=0,618$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,202+0,05x-0,0000x^2$.

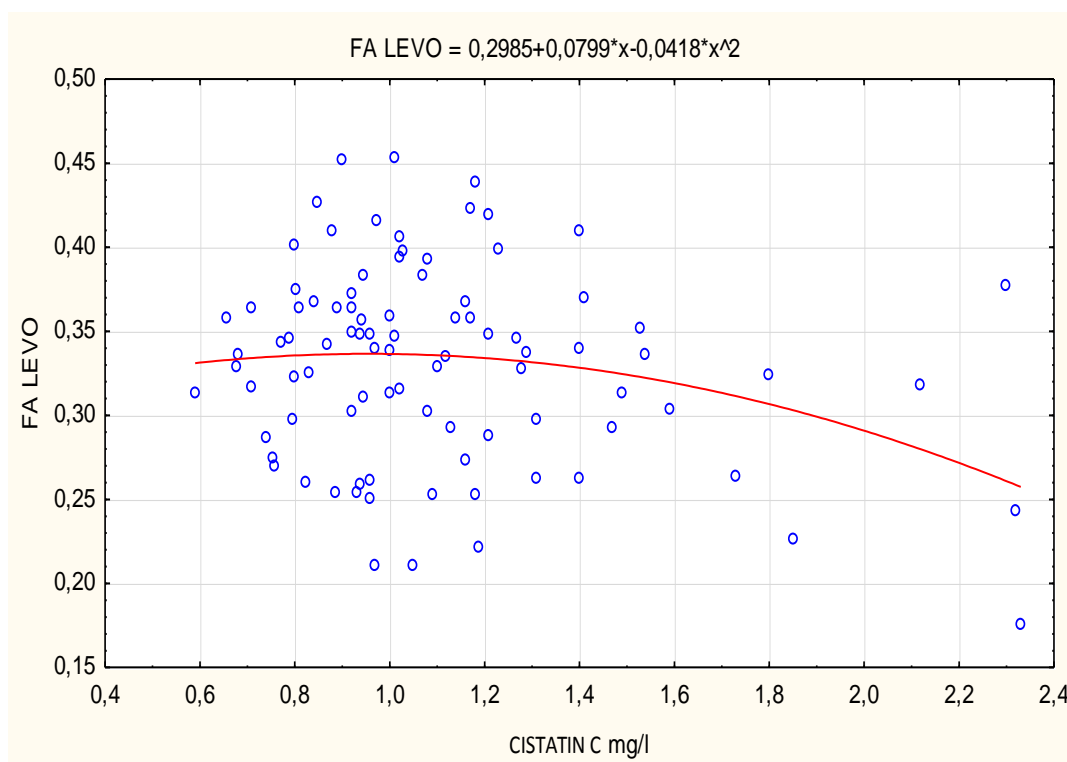
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu FA levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,26$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=3,197$; $p=0,046$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,206+0,03x-0,000018x^2$.



Grafik 22. Korelacija FA vrednosti levog bubrega i procenjene JGF.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu FA levog bubrega pokazuje na slabu korelacinu vezu ($R=0,19$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=3,317$; $p=0,072$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po funkciji: $Y=2592,65-1,743x$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu FA levog bubrega pokazuje na slabu korelacinu vezu ($R=0,266$), i ceo model ima statističku značajnost ($F=3,364$; $p=0,039$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,359+0,01x-0,0000012x^2$.



Grafik 23. Korelacija FA vrednosti levog bubrega i Cys C u serumu.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu FA levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,093$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,377$; $p=0,687$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,332-0,000048x+0,000000031x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu FA levog bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,104$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,48$; $p=0,62$). Varijabla FA levog bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,394-0,019x+0,001x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja godina na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,131$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,77$; $p=0,466$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,243+0,002x-0,000011x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja procenjene JGF na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,177$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=1,421$; $p=0,247$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,242+0,002x-0,000014x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja kreatinina na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,211$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=2,048$; $p=0,135$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,346+0,001x-0,0000011x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja cistatina C na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,192$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=1,68$; $p=0,192$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,299+0,064x-0,031x^2$.

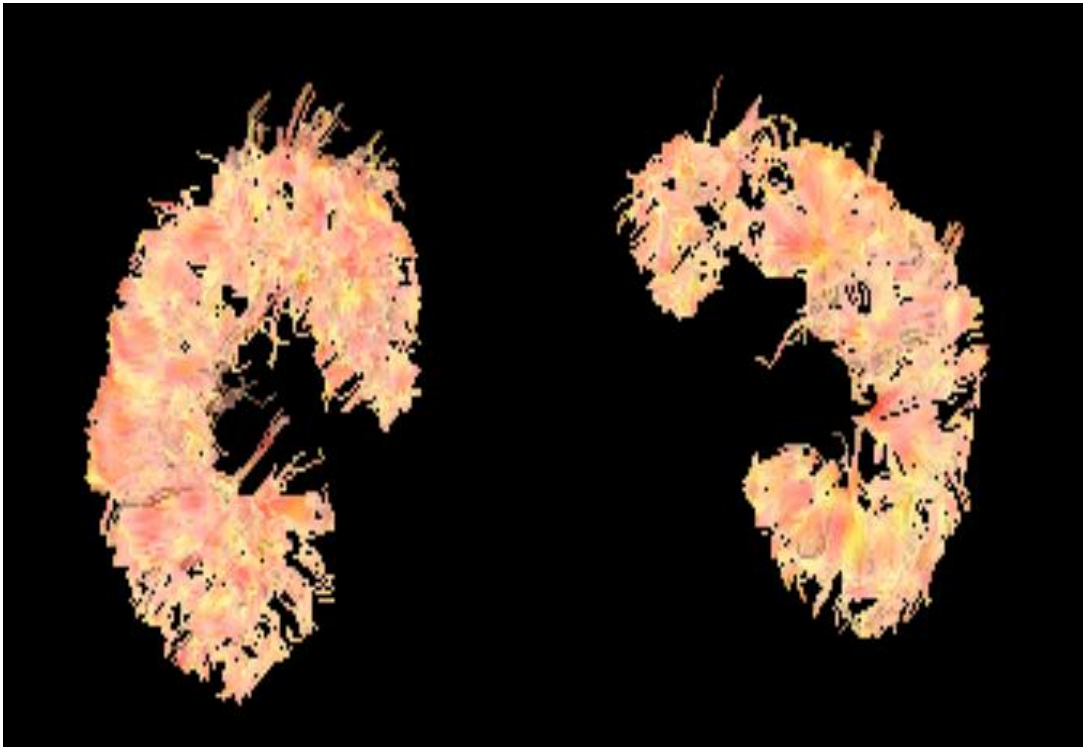
Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja mikroalbuminurije na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,103$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,464$; $p=0,631$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,329-0,000032x+0,0000000078x^2$.

Prosta linearna krivolinijska regresiona analiza uticaja uree na varijablu FA parenhima oba bubrega pokazuje slabu korelacinu vezu ($R=0,095$), i ceo model nema statističku značajnost ($F=0,4$; $p=0,672$). Varijabla FA parenhima oba bubrega se kreće po paraboličnoj funkciji: $Y=0,38-0,014x+0,001x^2$.

4.4. TRAKTOGRAFIJA

U kontrolnoj grupi kod svih zdravih dobrovoljaca je bila očuvana radijalna orijentacija, brojnost i dužina vlakana, dok je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom ona bila narušena u različitom stepenu.

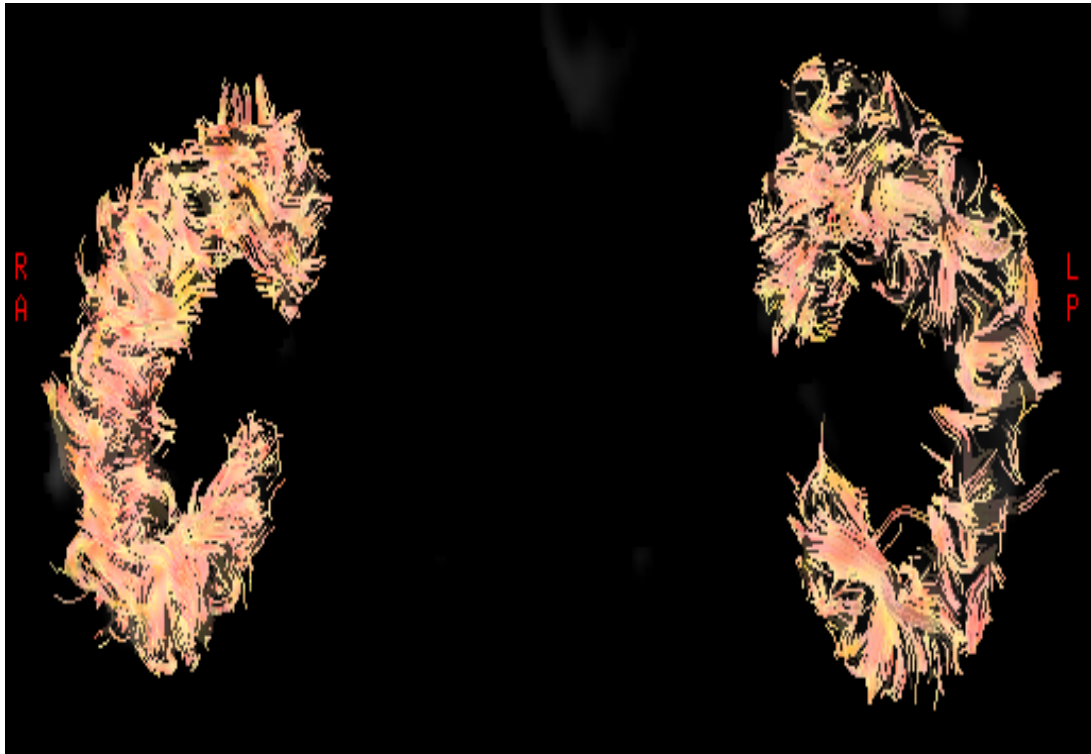
Slika 11. Traktografija bubrega, uz prikaz redukcije broja i dužine vlakana sa progresijom bubrežne bolesti.



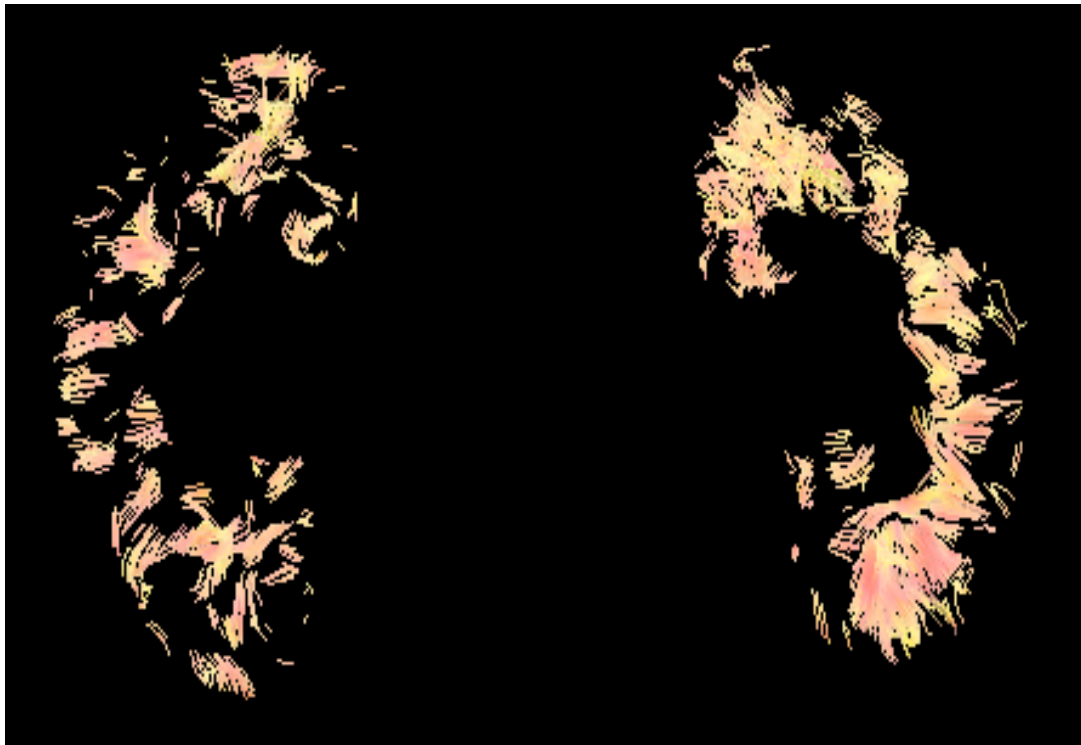
a) ispitanik kontrolne grupe zdravih dobrovoljaca, bez poznate bolesti bubrega



b) ispitanik iz grupe obolelih od DM tip 2, sa procenjenom JGF većom od 90 ml/min/1.73m²



c) ispitanik iz grupe obolelih od DM tip 2, sa procenjenom JGF od 90-60 ml/min/1.73m²



d) ispitanik grupe iz grupe obolelih od DM tip 2, sa procenjenom JGF od 30-59 ml/min/1.73m²



e) ispitanik grupe iz grupe obolelih od DM tip 2, sa procenjenom JGF manjom od 30 ml/min/1.73m²

5. DISKUSIJA

Skup funkcionalnih i strukturnih oštećenja koja se javljaju na bubrežima tokom dijabetesa opisuju se pod nazivom dijabetesna nefropatija. Nefropatija nastaje kao posledica složenih promena glomerula, tubula, intersticijuma i vaskularnih delova bubrega, a čitav proces započinje izlučivanjem glukoze u urin. Kako dijabetes vremenom dovodi do oštećenja bubrežne funkcije neophodno je pouzdanim testovima pratiti stanje bubrega kod osoba koje već imaju dijabetes ili kod kojih postoji rizik da ga dobiju. Mogućnost da procenimo rano oštećenje bubrega kod dijabetesne nefropatije još uvek nije dovoljno pouzdana. Podaci iz literature ukazuju da nijedan tradicionalni klinički marker bubrežnih bolesti nije dovoljno senzitiv i specifičan za postavljanje rane dijagnoze DN (67).

Rana detekcija i lečenje bubrežnih promena u dijabetesnoj nefropatiji je neophodna pre nego što lezije uznapreduju do ireverzibilnog nivoa (85).

U ranoj fazi razvoja dijabetesne nefropatije, dominiraju funkcionalne promene na nivou glomerula bubrega u vidu hiperfiltracije, koja je u početku glavni uzrok pojave intermitentne mikroalbuminurije, koja u toj fazi razvoja bolesti može biti i reverzibilna. Međutim, ako stanje hiperglikemije perzistira u dužem vremenskom periodu, dolazi i do oštećenja strukture bazalne membrane glomerula, usled čega dolazi do njene povećane propustljivosti prvo za proteine manje molekulske težine - albumine, a potom i za proteine veće molekulske težine, što dovodi prvo do perzistentne mikroalbuminurije, a potom i proteinurije nefrotskog ranga (86). Usled perzistentne proteinurije, dolazi do opterećenja tubula i poremećaja njihove funkcije, te se dodatno pojavljuje i proteinurija tubulskog porekla. Osim toga dolazi do poremećaja i drugih funkcija tubula, pre svega u odnosu na reapsorpciju glukoze i metabolizam vode i elektrolita. Usled hiperglikemije i glikozurije dodatno dolazi do oštećenja epitelnih ćelija tubula, pa se smatra da je nivo cistatina C u serumu u vezi sa subkliničkim tubulskim oštećenjem, te može da bude raniji merljivi bubrežni marker pre pojave albuminurije.

Opisivano je da u početnom stadijumu dijabetesa dolazi do porasta JGF zbog glomerularne hiperfiltracije i uvećanja bubrega zbog ubrzane reapsorpcije u proksimalnim tubulima (87-89). Uzroci hiperfiltracije u prvim godinama dijabetesne nefropatije nisu sasvim poznati. Nakon inicijalne hiperfiltracije sledi stabilno, sporo smanjenje jačine glomerularne filtracije (JGF) (90). Hiperfiltracija bubrega kao početna promena funkcije bubrega dovodi do razvoja mikroalbuminurije (91).

Mikroalbuminurija ukazuje na rano oštećenje bubrega (glomerula, malih i velikih krvnih sudova) i predstavlja rani marker incipijentne dijabetesne nefropatije posebno kod pacijenata sa tipom 1, dok je kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa mikroalbuminurija nekada prisutna i nezavisno od nefropatije, kao znak generalizovane endotelne disfunkcije, povećavajući značajno rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Kod određenog broja pacijenata, dobrom glikoregulacijom dijabetesa, dobrom kontrolom krvnog pritiska, lečenjem dislipidemije, prestankom pušenja može doći do regresije mikroalbuminurije u normoalbuminuriju, ili makroalbuminurije u mikroalbuminuriju, čime se obezbeđuje primarna ili sekundarna prevencija nastanka i progresije dijabetesne nefropatije (9,92). Smanjenje mikroalbuminurije deluje zaštitno na bubrege (91). Prethodne studije su pokazale da je oštećenje bubrežne funkcije reverzibilno u ranom stadijumu DN (93). Zbog toga je neophodno dijagnostikovati DN što ranije, u stadijumu mikroalbuminurije, kako bi se sprečila dalja

progresija DN i razvoj terminalne bubrežne insuficijencije. Takođe, ne treba zaboraviti da se poslednjih godina pojavljuju sve više i atipični oblici DN kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, koji idu bez albuminurije, uz dominantno oštećenje bubrežne funkcije i pad JGF.

Imajući u vidu sve napred navedeno, postavlja se pitanje da li se mogu prepoznati bolesnici sa dijabetesom kod kojih će se razviti dijabetična nefropatija, odnosno da li osim mikroalbuminurije i merenja parametara bubrežne funkcije, postoje i neki drugi dijagnostički parametri (92).

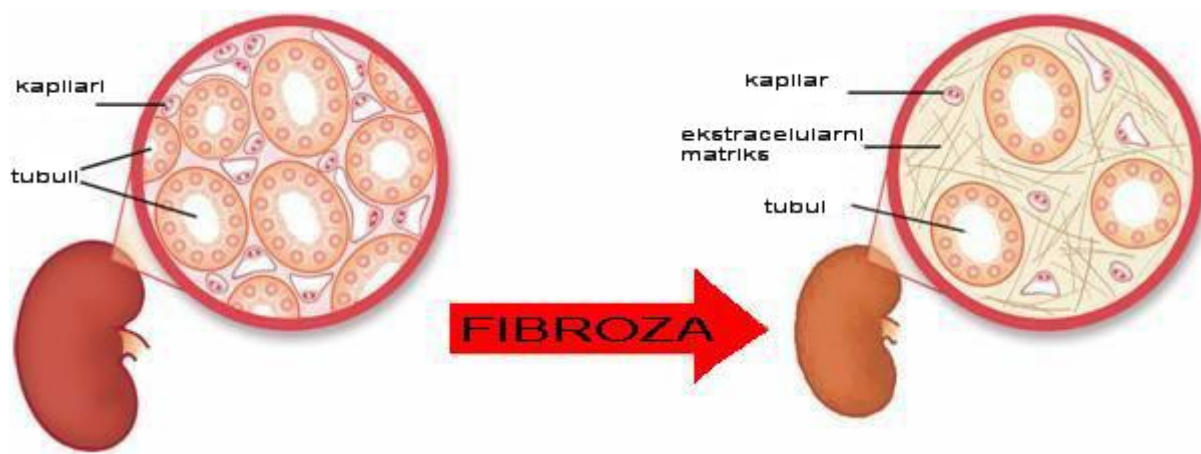
DWI i DTI su neinvazivni načini za detekciju difuzije molekula vode. DWI se često koristi za procenu težine ishemije parenhima, jer je visoko senzitivna sekvenca za otok/edem ćelija i atrofiju izazvanu hipoksijom (94). Nekada su se koristile pri pregledu centralnog nervnog sistema, jer je primena na organe abdomena bila ograničena zbog ekstremne osetljivosti sekvenci na pokrete, respiraciju i pulzaciju bubrežnih arterija. U proteklih 10 do 15 godina, funkcionalni MR bubrega razvija se ubrzano, delimično zbog svesnosti da je progresivna bubrežna disfunkcija značajan zdravstveni problem, pri čemu omogućuje preciznu karakterizaciju promena na ćelijskom nivou neinvazivnim slikanjem i bez upotrebe egzogenog kontrastnog materijala, što je veoma značajno. DWI može prikazati rane mikrostrukturne ili funkcionalne promene organa (35). Prednost funkcionalnog MR je što analizira svaki bubrežni ponaosob. Više studija je ispitivalo primenu MRI na funkcionalne i morfološke karakteristike bubrega (53,95-99). Sa razvojem MR tehnologije i brzih sekvenci došlo je i do primena ovih sekvenci na zdrave ili bolesne bubrege, uz korišćenje tehnike zadržavanja daha (55,100-102), slobodnog disanja, što je ograničilo broj preseka i prostornu rezoluciju ili korišćenjem trigeriranja perifernog pulsa. Merenja sa respiratornim trigeriranjem doprinose boljem kvalitetu pregleda nego sa višestrukim zadržavanjem daha, ali i do produženja vremena snimanja (103). Nedostatak konsenzusa za b vrednosti tj. faktora difuzije, otežava određivanje standardnih ADC i FA vrednosti kod zdravih i obolelih.

Bubrežni parenhim zbog bogate vaskularizacije ima visoke ADC i FA vrednosti. Kretanje molekula vode, sadržaj vode u bubrezima, mikrocirkulacija, glomerularna filtracija, tubularna resorpcija i tubularna sekrecija utiču na difuzione karakteristike bubrega. Lezije bubrega utiču na slobodno kretanje molekula unutar ekstravaskularnog-ekstracelularnog prostora, te u slučajevima kada je difuzija molekula limitirana dolazi do pada ADC i FA vrednosti (85).

Pogoršanje bubrežne funkcije prethode anatomske promene, kao što je atrofija i fibroza. Bubrezi imaju značajnu rezervu nefrona, te fibroza bubrega često tiho progredira, bez promena u laboratorijskim parametrima, sve dok parenhim skoro u potpunosti ne zameni ožiljno tkivo. Kvantifikacija stepena fibroze u ovom tihom periodu je neophodna da bi se identifikovali pacijenti sa povećanim rizikom, pre razvoja značajne bubrežne disfunkcije.

Kako se povećava količina fibroze bubrežnog tkiva, istovremeno dolazi do gubitka kapilara, što dovodi do hipoperfuzije parenhima (104) tj. smanjenja pokretljivosti vode. Posledica smanjenog mikrovaskularnog protoka krvi je smanjen dotok kiseonika epitelnim ćelijama tubula, proliferacija fibroblasta i deponovanje fibrina, što prouzrokuje pogoršanje fibroze i drugih promena izazvanih fibrozom (105). Ugrožavanjem perfuzije ili difuzije vode, tj. ograničenjem kretanja molekula dolazi do poremećaja strukture bubrežnog parenhima. Još jedna bitna promena tokom fibroze bubrega je povećanje njegove čvrstine (Slika 16).

Sa progresijom bubrežne fibroze uništava se bubrežni parenhim, te ga ožiljno tkivo zamenjuje i dovodi do razvoje terminalne bubrežne bolesti (106). Smatra se da je fibroza bubrega najbolji prediktivni indikator progresije ka terminalnoj bubrežnoj bolesti (105).



Slika 16. U bubregu se javljaju višestruke promene kao i fibroza. Fibroza tubulo-intersticijuma, tj. depoziti fibrina u ekstracelularnom matriksu komprimuje i obliteriše okolne kapilare, što rezultira smanjenjem protoka krvi i isporuci kiseonika, smanjenjem pokretljivosti vode u tkivu i povećava razdaljinu difuzije kiseonika do tubularnih epitelnih ćelija. Ishemijska povreda tubula je progresivna i dovodi do apoptoze tubularnih ćelija, i tubularne atrofije/dilatacije. Ovi procesi smanjuju potrošnju kiseonika, izazivaju produkciju profibrotskih stimulusa koji dovode do dalje fibroze i povratnog kruga. Ovaj lanac dovodi do povećanja čvrstine bubrega (107).

U istraživanju Inoue i saradnika utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija veličine bubrega sa ADC vrednostima i JGF kod zdravih volontera, kao i slaba korelacija veličine sa ADC vrednostima kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Zaključci ove grupe ukazuju da veličina bubrega odražava stepen intersticijalne fibroze, da manji bubrezi imaju težu intersticijalnu fibrozu, što dovodi do nižih ADC vrednosti i pada JGF (108).

Strukturalne abnormalnosti u dijabetesnoj nefropatiji uključuju i hipertrofiju bubrega, gubitak nefrona, zadebljanje glomerularne membrane, nodularnu ili difuznu glomerulosklerozu, oštećenje tubula i intersticijalnu fibrozu (109-113), što takođe prouzrokuje pad količine vode, perfuziju i ekstracelularnu difuziju molekula vode, uz smanjenje toka i perfuzije krvi što dovodi do pada globalne difuzije, uz posledični pad ADC i FA vrednosti (114-117).

Depoziti kolagena u bubregu, sužavajući prostor između tubula mogu biti jedan od uzroka redukcije kretanja vode i posledičnog pada ADC vrednosti.

Po nekim autorima mehanizmi bubrežne patologije kojima se smanjuje difuziona anizotropija i dalje su nejasni. Može se pretpostaviti hipoteza da dilatacija tubula kod životinja sa dijabetesom narušava pravac difuzije duž tubula i samim tim doprinosi redukciji FA vrednosti. Štaviše, tubularna dilatacija, a takođe i glomeruloskleroza su povezani sa ćelijskim oštećenjima i bubrežnom disfunkcijom, koji mogu uticati na smer difuzije. Ćelijski ostaci mogu zagušiti tubule i stoga uticati na difuziju (114).

Ranije studije su pokazale da je ADC vrednost u korteksu veća nego u meduli, zbog njene veće perfuzije (49,94,118). Prethodne studije su potvrdile i da je medularna FA vrednost veća nego kortikalna, odnosno da je veći stepen anizotropije unutar medule nego korteksa takođe zbog građe bubrega (53,55,101,116,117,119,120), objašnjavajući da je dominantan put transporta vode duž tubula i vaskularnih struktura unutar piramida (53,67,103,120-126).

Pokazano je da hidratacija povećava (100), dok stenozna bubrežna arterija ili opstrukcija uretera smanjuje globalnu ADC vrednost (100,101).

Biopsija bubrega je najčešća tehnika za identifikaciju tipa i težine bolesti bubrega, od vitalnog značaja za tretman i procenu ishoda bolesti. Biopsija je invazivna i bolna metoda, prilikom koje su moguće greške uzorkovanja tkiva, jer se uzima uzorak prečnika oko 2 mm i skoro nikada uzorak ne uključuje medulu (107). Fibroza je često heterogeno rasprostranjena, te je uzet uzorak tkiva za analizu često nepouzdan. Biopsija ima rizik od komplikacija, može da prouzrokuje hematuriju, hematoma oko bubrega, arteriovenske fistule, infekcije, pa čak i smrt, te nije metoda izbora za ponavljanje i praćenje progresije fibroze (127). Franke i saradnici su istraživali komplikacije biopsije bubrega, i prikazali su da iste nisu zastupljene u malom broju (4,1%) (128).

Analizirajući veličinu bubrega i kortikomedularnu diferencijaciju kod svih zdravih dobrovoljaca dobili smo da je veličina bubrega u referentnim vrednostima uz očuvanu kortikomedularnu diferencijaciju.

Posmatrajući nekoliko radova uočeni su različiti rasponi ADC i FA vrednosti kod zdravih volontera (129). Ima radova u kojima je dobijen velik raspon ADC vrednosti od 1.5 do $5.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (130). Istraživanje Gurses-a i saradnika navodi da je ADC normalnog bubrega u rasponu od 1.5 do $3.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (58), a studija Notohamiprodja i saradnika da je raspon ADC vrednosti u korteksu 2,13-2,7, a u meduli $1,88-2,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ što je u skladu sa našim rezultatima (120).

Kod zdravih dobrovoljaca ADC vrednost korteksa je u našem radu veća nego u meduli, ali bez statističke značajnosti. Odsustvo statističke značajnosti između ADC vrednosti korteksa i medule kod zdravih volontera moguća je zbog interakcije visoke prave difuzije u korteksu i velike anizotropije u meduli zbog radijalne orijentacije. Niža medularna ADC vrednost u odnosu na kortikalnu je u skladu sa ranijim objavljenim radovima (49,94,117,131,132), i može se objasniti i radijalnom orijentacijom tubula i malih krvnih sudova u meduli, što ograničava difuziju molekula vode i nižom perfuzijom krvi u meduli nego u korteksu.

Iz prethodno objavljenih DTI radova znamo da je veći stepen anizotropije unutar medule, nego unutar korteksa, odnosno FA vrednosti su u meduli više nego u korteksu kod zdravih volontera (53,55,67,103,116-126,131,133), zbog radijalnog toka vode duž tubularnih i vaskularnih snopova piramida (53,55,98,134,135). U našem istraživanju statistički značajno je veća FA vrednost u meduli nego u korteksu. Korteks bubrega sadrži nasumično raspoređene glomerule i delove proksimalnih i distalnih tubula. Analizirajući difuziju molekula vode u zdravim bubrezima Zheng i saradnici (133) su prikazali da je kortikalna FA vrednost manja od medularne, obrazlažući da je to zbog paralelno postavljene vaskularne mreže i radijalne organizacije tubula i sabirnog sistema u meduli koji se dreniraju u bubrežnu karlicu, a zato što se ushodni krak Henleove petlje i distalni sabirni tubuli nalaze uglavnom u meduli i imaju

nisku propustljivost za vodu, dok u korteksu glomeruli ograničavaju difuziju molekula vode. Ove tubularne strukture su tanje nego kortikalni tubuli, i zajedno sa vaskularnim strukturama doprinose frakcionoj anizotropiji u meduli, što su pokazale i neke studije (53,136-138).

Tokom istraživanja primene DTI na bubrege kod zdravih volontera Reis i saradnici su dobili da je prosečna FA vrednost 0.22 ± 0.12 za korteks, a 0.39 ± 0.11 za medulu (53). Notohamiprodjo i saradnici su prikazali da je prosečna FA vrednost za korteks $0,21 \pm 0,02$, a za medulu $0,34 \pm 0,41$, što upućuje na visoku anizotropiju u bubrezima (120). Poređenjem FA vrednosti iz našeg rada sa vrednostima drugih radova postoje razlike koje se mogu objasniti uticajem protoka krvi na koeficijent difuzije, a uočena je zavisnost i od protokola pregleda (139). Jedan od razloga za postojanje razlika između merenih vrednosti je što je kontrolna grupa bila mala i relativno homogena po životnom dobu. Notohamiprodjo i saradnici su tokom istraživanja koristili MR aparat jačeg magnetnog polja od 3T, koristeći dve vrednosti koeficijenta difuzije (200 i 400 mm²/s) i 12 difuzionih pravaca, zaključivši da su merenja difuzije preciznija sa većim b vrednostima i većim brojem pravaca difuzije (140).

U radu *Kataoka-e* i saradnika, kod zdravih volontera FA vrednost za korteks je bila u rasponu od 0.148 do 0.224, a za medulu 0.433 do 0.476. Vrednosti ADC za korteks su bile od 2.26 do 2.69 x 10⁻³ mm²/s i za medulu od 1.77 do 2.19 x 10⁻³ mm²/s. FA vrednost u korteksu je bila niža u odnosu na medulu, a ADC vrednost za korteks je bila veća u odnosu na medulu (103). Kada su Kataoka i saradnici poredili svoje rezultate sa *Ries*-ovim (53) istraživanjem, prosečna FA vrednost za korteks je bila nešto manja, a za medulu je bila veća, a ADC vrednosti su bile manje i za korteks i za medulu. Postojeće razlike su objasnili razlikama u MR protokolima i hidraciji ispitanika. Ries je tokom snimanja ispitanika koristio pulse-triggering, što smanjuje efekat pulsatilnog pokreta, a zavisi od zadržavanja daha. S obzirom da su krvni sudovi u meduli paralelni sa tubulima, moguće je da medularni protok krvi može dovesti do veće FA vrednosti.

Analizirajući parametre bubrežne funkcije kod zdravih dobrovoljaca, poredeći ADC i FA vrednosti (korteksa, medule i parenhima) desne i leve strane, prikazali smo da ne postoje statistički značajne razlike između leve i desne strane u vrednostima korteksa i medule, kao i celog parenhima bubrega što je u korelaciji sa rezultatima prethodnih studija (86,115,132,141,142).

Kod kontrolne grupe zdravih dobrovoljaca posmatrajući koeficijente korelacije statistički značajna negativna korelacija je uočena između procenjene JGF i kreatinina (R=-0,669; p=0,035) i između procenjene JGF i Cys C (R=-0,843; p=0,002), što je u skladu sa rezultatima drugih studija, jer vrednosti Cys C i kreatinina inverzno koreliraju sa JGF. Sa progresijom bolesti dolazi do značajnog porasta vrednosti kreatinina i cistatina C u serumu, kao i značajne redukcije JGF. U našem radu smo dobili statistički značajnu negativnu korelaciju između životne dobi i medularne FA vrednosti (R=-0,718; p=0,019) kod kontrolne grupe zdravih dobrovoljaca, jer se sa starošću smanjuje tok krvi kroz bubrege i menja se difuzija molekula kroz medulu zbog strukturnih i funkcionalnih promena bubrega. Pozitivnu korelaciju životne dobi i medularne FA prikazao je Zheng sa saradnicima (133), objašnjavajući da sa starenjem dolazi do tubularne atrofije i dilatacije, pojave bubrežnih cista i divertikuluma tubula što narušava strukturu bubrega (143-145). U našem radu dobijena je statistički značajna negativna korelacija ŠUK-a i Hb1Ac sa kortikalnom ADC vrednošću (R=-0,639; p=0,047, R=-0,672; p=0,047), kao i Hb1Ac sa medularnom FA vrednošću (R=-0,431; p=0,049), što ukazuje da se sa neregulacijom dijabetesa vrednosti ADC u korteksu i FA u meduli smanjuju.

Posmatrajući veličinu bubrega kod pacijenta obolelih od DM tip 2, u našem radu kod jednog pacijenta je bila redukovana veličina jednostrano, a kod šest dvostrano. *Nishimur*-a i saradnici su se bavili promenom veličine bubrega kod DM pacijenata tip 2 i zaključili su da promena veličine zavisi od promene funkcije bubrega i da ima prediktivnu vrednost, tj. da sa napredovanjem hronične bolesti bubrega dolazi do smanjenja veličine bubrega (146). Progresijom bolesti redukuje se i kortikomedularna diferencijacija usled promena strukture parenhima bubrega (147).

Razlikovanje korteksa od medule bubrega je važno, pošto ova dva dela obavljaju različite fiziološke funkcije i pod uticajem su različitih patofizioloških mehanizama tokom bubrežne bolesti (148). Kortikomedularna granica teži da se smanjuje ili nestane kod pacijenata sa akutnom povredom bubrega ili hroničnom bubrežnom bolešću (149). MR istraživanje *Chung*-a i saradnika (150) pokazalo je da se kortikomedularna granica može ponovo pojaviti nakon oporavka bubrežne funkcije, što proizilazi iz činjenice da stepen kortikomedularne diferencijacije nije vezan za vrednosti JGF.

Kod DM pacijenata ADC vrednost korteksa je u našoj studiji visoko statistički značajno veća u korteksu nego u meduli, dok je FA vrednost medule veća nego u korteksu. Ovakvi rezultati su u korelaciji sa rezultatima prethodnih istraživanja (86). Tokom ispitivanja ranog stadijuma DN Wang je prikazao da je FA vrednost signifikantno niža u korteksu nego u meduli, a da je ADC vrednost veća u korteksu nego u meduli (151). U istraživanju na pacovima obolelim od DM zabeležene su znatno niže ADC vrednosti (53), a smatra se da su uzrok tome histopatološke promene ili ćelijski edem unutar ishemičkog tkiva kod životinja sa dijabetesnom nefropatijom (94). Zao i saradnici su uz pomoć DWI ocenjivali stepen fibroze bubrega gde su dobili široki raspon ADC vrednosti kod hronične bubrežne bolesti, koja je za korteks bila 1.72-2.98 mm²/s, a za medulu 1.46-2.97 mm²/s, pri čemu su kortikalna i medularna ADC vrednost bile znatno niže kod hronične bubrežne bolesti nego kod kontrolne grupe (33).

Analizirajući parametre bubrežne funkcije kod pacijenata obolelih od DM tip 2, poredeći ADC i FA vrednosti (korteksa, medule i parenhima) desne i leve strane, prikazali smo da ne postoje statistički značajne razlike između leve i desne strane u vrednostima korteksa i medule, kao i celog parenhima bubrega, što korelira sa rezultatima prethodnih studija (86,142,152).

U radu *Liu*-a i saradnika pri ispitivanju primene DTI kod hroničnih bubrežnih bolesti i zdrave kontrolne grupe na MR aparatu jačine 3T, nije bilo razlike između FA i ADC vrednosti u komparaciji levog i desnog bubrega ($p>0.05$), i nije uočena statistička značajnost između ADC vrednosti korteksa i medule (86). Naša zapažanja da ne postoji statistički značajna razlika ADC i FA vrednosti između bubrega je u skladu sa ovim rezultatima.

Analizirajući uticaj godina na ADC i FA vrednosti uvideli smo da ne postoji statistički značajna povezanost. Primenom t testa o uticaju pola na ADC i FA vrednosti bubrega nismo dobili statistički značajne razlike između polova, izuzev na ADC vrednost levog bubrega. Mogući uzrok ovog je postojanje strukturalnih, hormonskih ili funkcionalnih razlika.

U našem istraživanju uočeno je da dužina trajanja DM ima negativnu statistički značajnu povezanost sa ADC i FA vrednostima parenhima ($R=-0,665$; $p=0,046$, $R=-0,755$; $p=0,033$), što ukazuje da što duže traje DM to su niže ADC i FA vrednosti parenhima. U radu *Razek*-a i saradnika (153) koji su ispitivali korelaciju parametara korteksa kod DM pacijenata

uočena je korelacija dužine trajanja bolesti sa vrednostima FA korteksa i ADC korteksa ($r=0.097$; $p=0.138$, $r=-0.138$; $p=0.385$).

U našoj grupi pacijenta sa DM tip 2 uočene su negativne statistički značajne korelacije ADC korteksa, medule i parenhima oba bubrega sa ureom, cistatinom C i kreatininom, a pozitivna sa procenjenom JGF. Fakuda i saradnici su u istraživanju kod pacijenata sa povišenim vrednostima kreatinina u serumu primetili pad ADC vrednosti u poređenju sa onima koji imaju normalne vrednosti kreatinina (55). Iste rezultate su dobili Thoeny i saradnici (49). U radu Zhao i saradnika uočena je značajna negativna korelacija između kortikalne ADC vrednosti i kreatinina, medularne ADC i kreatinina, a pozitivna kortikalne ADC vrednosti i JGF (33). Slično našem radu, Yalcin-Safak (154), Xu (115) i Goyal (155) sa saradnicima su pronašli negativnu korelaciju parenhimskih ADC vrednosti i nivoa kreatinina u serumu. U istraživanju *Namimoto*-a i saradnika pri ispitivanju difuznih bolesti bubrega sa DWI prikazana je pozitivna korelacija između kreatininemije i ADC u korteksu ($r=0.75$) i značajna, ali slabija korelacija u meduli ($r=0.60$) (100). Pozitivnu korelaciju između ADC vrednosti i JGF dobili su Xu (156), Wang (142), Liu (86) i *Çakmak* (152) sa saradnicima.

Naši rezultati sugerišu da u grupi pacijenta sa DM tip 2 medularna FA vrednost ima korelaciju sa JGF, odnosno da postoji pozitivna korelacija JGF i FA medule ($R=0.412$; $p=0.049$), dok korelacija sa FA korteksa nije statistički značajna. Pozitivnu korelaciju JGF i FA medule je dobio i Lu sa saradnicima pri korišćenju DTI u identifikaciji ranih promena u DN (67). Značajnu pozitivnu korelaciju između medularne FA i JGF prikazao je i Gaudio u svom radu (117), koji je istraživao ulogu FA vrednosti u širokom spektru hroničnih bolesti bubrega, gde je pokazao da samo medularna FA može biti marker strukturalnih bubrežnih promena. Lu i saradnici, koji su klasifikovali bubrežnu funkciju prema JGF kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, predložili su da FA vrednost medule bubrega bude značajan parametar u proceni bubrežne funkcije, zbog njene pozitivne korelacije sa smanjenjem glomerularne filtracije tokom progresije bolesti kod pacijenata sa DN (67). Rezultati još jednog istraživanja *Lu*-a i saradnika (157) ukazuju da FA vrednost može biti održiv biomarker za progresiju hronične bubrežne bolesti (HBB), da se promene medularne FA primarno uočavaju u piramidama, ukazujući da su vaskularne i/ili tubularne promene glomerula udružene sa HBB i da FA vrednost može da predvidi da li će DM napredovati ka HBB pre nego što se uoče promene u JGF.

Na osnovu analize varijanse ANOVA testom postoji statistički značajna razlika između prosečnih ADC vrednosti grupa DM bolesnika ($F_{(3,87)}=3.423$; $p \leq 0.05$). Urađenim post hoc testom postoje i statistički značajne razlike između I i IV grupe ($p=0.003$), II i IV grupe ($p=0.005$) i III i IV grupe ($p=0.02$).

Korelacija ADC vrednosti u grupi pacijenata sa DM tip 2 kroz stadijume se poklapa sa rezultatima prethodnih istraživanja vezanih za hronične bubrežne bolesti (108,115,158,159). U ovim istraživanjima je bila ravnomerna distribucija pacijenata u svakom stadijumu bolesti. Statistički značajna razlika ADC vrednosti korteksa i medule je uočena između grupe II (JGF 20-59 ml/min/1.73 m²) i IV (≤ 29 ml/min/1.73 m²) u studiji *Palmucci*-a (160).

U radu Lanzman i saradnici pacijente su podelili u dve grupe prema JGF: grupa A (JGF > 30 ml/min/1.73m²) i grupu B (JGF ≤ 30 ml/min/1.73m²). U korteksu i meduli ADC vrednosti su imale veću vrednost kod pacijenata grupe A, u poređenju sa pacijentima grupe B. Srednje FA vrednosti za korteks i medulu su bile znatno veće u grupi A (0.39 ± 0.06 i $0.17 \pm$

0,4), u poređenju sa grupom B ($0,27 \pm 0,05$ i $0,14 \pm 0,03$). U ovom radu je takođe postojala značajna korelacija između JGF i medularne FA vrednosti, sa r vrednošću od 0,65 ($p < 0,01$) (119).

Odsustvo statistički značajnih razlika između ADC i FA vrednosti kod pacijenata obolelih od DM tip 2, podeljnih u grupe na osnovu albuminurije, koja je tradicionalni laboratorijski marker bubrežne funkcije, možemo pripisati neravnomernoj distribuciji pacijenata po grupama, kao i dominantnim brojem pacijenata sa hiperfiltracijom i normoalbuminurijom (60 pacijenata, odnosno 65,9%) i odsustvom značajne razlike između procenjenih JGF među grupama DM pacijenata.

Pacijenti u grupi obolelih od DM tipa 2 su bili stariji u odnosu na zdrave dobrovoljce, jer je to oboljenje starije populacije uglavnom posle 40. godine, mada se u poslednje vreme sreće i kod mlađih ljudi. Pojava DM je vezana za gojaznost, nezdravu ishranu, štetne navike, smanjenu fizičku aktivnost te zato postoji statistički značajna razlika među ispitanicima obe grupe u telesnoj težini i BMI. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da postoji značajna razlika vrednosti ŠUK-a i HbA1c između dve ispitivane grupe. Naši rezultati su u skladu sa podacima objavljenim u radu Otsuke i saradnika (87).

Komparacijom između grupe zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od DM tip 2 FA vrednost medule je signifikatno niža kod obolelih, dok statistički značajne razlike ne postoje između varijabli ADC korteksa, ADC medula i FA korteksa između zdravih dobrovoljaca i DM pacijenata. U radu Gaudiana i saradnika (117) takođe su dobijeni ovakvi rezultati. Odsustvo razlike između ADC vrednosti korteksa i medule kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti prikazao je i Liu sa saradnicima (86). Neki autori su pronašli značajnu razliku ADC vrednosti korteksa između zdravih i bubrega sa oštećenom funkcijom (49,100,101,116), a kao moguć uzrok razlike pripisali su tome što nisu ispitivani samo pacijenti sa oštećenjem bubrega u sklopu DM, kao i veličini i heterogenosti ispitivane populacije. Gaudiano i saradnici su istakli da su ADC i FA različiti parametri koji izražavaju isti fenomen, ali da su pod uticajem različitih faktora (117). ADC je uglavnom pod uticajem perfuzije, dok je FA vezana za transport molekula vode u sabirnim tubulima (55,103). Hipotezu koju je predložio Huper sa saradnicima (116) da većina hroničnih bolesti bubrežnog parenhima prvo menja direktnu difuziju (FA) pre slobodne difuzije (ADC), možemo da primenimo na objašnjenje naših rezultata.

Testiranjem hipoteza o razlikama između različitih grupa pacijenta obolelih od DM tip 2 i zdravih dobrovoljaca uočene su statistički značajne razlike ADC vrednosti korteksa, medule i parenhima između I i IV grupe, između II i IV grupe, kao i između zdravih dobrovoljaca i IV grupe.

U stadijumu I bolesti bubrega radi se o vrlo malim promenama u strukturi ili funkciji, koje se teško registruju. Sa razvojem bolesti dolazi do pada ADC vrednosti i na osnovu njih je moguće diferencirati stadijume bolesti.

U radu Wang-a i saradnika ADC vrednosti medule i korteksa kod pacijenata I i II stadijuma bubrežne slabosti nisu bile signifikantno niže, dok su u stadijumu III, IV i V bile signifikantno niže u odnosu na zdrave volontere i ostale stadijume hronične bubrežne bolesti. FA vrednost medule je u ovoj studiji u stadijumu II bubrežne bolesti signifikantno niža u odnosu na zdrave volontere, a u stadijumu III, IV i V bubrežne bolesti signifikantno niža u odnosu na zdrave volontere i ostale stadijume bubrežne bolesti (142).

U istraživanju *Park*-a i saradnika (161) ADC vrednosti korteksa i medule su signifikantno niže u grupi JGF < 60 ml/min/1.73m² u odnosu na grupu sa JGF ≥ 60 ml/min/1.73m². Lu i saradnici (67) su svojim istraživanjem prikazali da su medularna i kortikalna FA, kao i kortikalna ADC bile signifikantno niže u DM grupi sa JGF < 60 ml/min/1.73m² u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, što je bilo u skladu sa objavljenim rezultatima (49,57,115), a medularna FA i medularna ADC kod DM pacijenata u grupi JGF ≥ 60 ml/min/1.73m² bile su signifikantno niže u odnosu na zdravu kontrolnu grupu.

Zbog odsustva statistički značajne razlike ADC vrednosti korteksa, medule i parenhima bubrega između zdravih dobrovoljaca i prva tri stadijuma bubrežnog oštećenja, rezultati našeg istraživanja ukazuju da su merenja ADC vrednosti značajna u detekciji teškog oštećenja bubrega. Odsustvo statistički značajne razlike između ADC vrednosti zdravih dobrovoljaca i stadijuma I, zdravih dobrovoljaca i stadijuma II, kao i između I i II i između III i IV stadijuma u skladu je sa podacima iz studije *Çakmak*-a i saradnika, koji objašnjavaju da ADC ima značajan pad tek u stadijumu III i da restrikcija difuzije u parenhimu bubrega postaje značajna tek u terminalnoj bubrežnoj bolesti (152). Li i saradnici su svojim istraživanjem pokazali da nije postojala statistički značajna razlika između zdravih dobrovoljaca i grupe I i II u odnosu na srednje ADC vrednosti i da je korisnost ADC vrednosti u dijagnozi ranog oštećenja bubrežne funkcije ipak ograničena (162). Carbon i saradnici (163) su istraživali odnos između ADC vrednosti i bubrežne funkcije kod DM pacijenata podeljenih na pet grupa na osnovu JGF vrednosti. Našli su da postoji statistički značajna razlika između grupe zdravih i grupe III i IV, ali da nema razlike između grupe I i II i grupe II i III. Ove rezultate su pripisali upotrebi *Cockcroft-Gault* formule, koja je relativno neprecizna u slučaju kada je JGF > 60 ml/min/1.73m².

Testiranjem hipoteza o razlikama FA vrednosti između grupa pacijenata obolelih od DM tip 2 i zdravih dobrovoljaca uočene su statistički značajne razlike vrednosti FA medule i FA parenhima između zdravih dobrovoljaca i IV grupe, kao i FA vrednosti medule između zdravih dobrovoljaca i I grupe. Vrednost FA je varirala između grupa, bez lineranog pada vrednosti sa progresijom bolesti, što se može objasniti narušavanjem anizotropne strukture bubrega, odnosno promenama arhitektonike i dinamike cirkulacije parenhima u sklopu dijabetesa.

Zaključci istraživanja *Lu*-a (67) i *Chen*-a (85) sa saradnicima su da u ranim stadijumima bubrežne bolesti povišene vrednosti FA medule reflektuju kompenzovanu slabost bubrega, da bi potom došlo do progresivnog pada vrednosti FA medule kod uznapredovalih stadijuma, što po njima ukazuje da je vrednost FA medule značajna u proceni funkcije medule.

Na osnovu dobijenih vrednosti FA korteksa nije uočena razlika između ispitanika obe grupe. Slične rezultate je prikazao Lu sa saradnicima, ali na znatno manjem uzorku (pet pacijenata obolelo od DM i šest zdravih dobrovoljaca) (157). Takođe odsustvo signifikantnih razlika između vrednosti FA korteksa prijavljeno je u studiji od strane *Palmucci*-a i saradnika (160).

Uzrok nepostojanja statistički značajnih razlika vrednosti FA medule između svih stadijuma bolesti u našem istraživanju, možemo objasniti činjenicom da smo kao pokazatelj bubrežne funkcije računali procenjenu srednju vrednost JGF, koja je zasebno određena na osnovu vrednosti kreatinina i Cys C u serumu, te su bolesnici na osnovu nje podeljeni u grupe.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika između vrednosti FA medule grupe zdravih dobrovoljaca i grupe I bolesnika sa DM tip 2, odnosno da je vrednost FA medule osetljiviji parametar od ADC vrednosti korteksa, medule i parenhima u otkrivanju ranog oštećenja bubrega u sklopu DM.

Pad ADC i FA vrednosti sa progresijom stadijuma bubrežne bolesti, ukazuje na korelaciju ovih parametara, što se poklapa sa prethodnim istraživanjima (107,115,158,159). Uzrok ovoga je što glomeruloskleroza i tubulointersticijalna fibroza, dovode do smanjenja protoka i perfuzije krvi i narušavaju anizotropnu strukturu, što uzrokuje smanjenje difuzije. Negativna korelacija ADC vrednosti i stadijuma bubrežne bolesti prikazana je u radu *Çakmak*-a i saradnika, gde je ADC značajno niža u stadijumima III, IV i V kod pacijenata sa DM nego kod zdravih, ali nije signifikatno niža u ranim stadijumima (152).

Nekoliko istraživanja pokazalo je pozitivnu korelaciju između ADC vrednosti i bubrežne funkcije, u smislu da su ADC vrednosti korteksa i medule niže kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom u poređenju sa zdravim bubrezima, jer dolazi do porasta fibroze bubrega i smanjenja kapilarne perfuzije (49,156,164). Slične rezultate dobili su i drugi autori u svojim radovima (51).

U radu *Razek*-a i saradnika (153), srednja vrednost kortikalne FA i ADC bubrega kod pacijenata sa dijabetesom razlikovala se u odnosu na vrednosti kod volontera. Autori daju objašnjenje da su razlike posledica različite arhitekture i izmene dinamike cirkulacije u parenhimu bubrega kod pacijenata sa dijabetesom. Strukturne abnormalnosti u dijabetičnoj nefropatiji uključuju hipertrofiju bubrega, zadebljanje glomerularne bazalne membrane, nodularnu i difuznu glomerulosklerozu, oštećenje tubula i intersticijalnu fibrozu. Ove promene dovode do smanjenja međucelijskog razmaka, smanjenja količine intercelularne vode, sa stazom krvi, koja je povezana sa ograničenom difuzijom i posledičnim padom ADC vrednosti (67,152).

Namimoto i saradnici prikazali su da su vrednosti ADC korteksa i medule bubrega kod akutnih i hroničnih bolesti bubrega značajno niže od vrednosti u populaciji sa očuvanom bubrežnom funkcijom (100).

Regresionom i korelacionom analizom koja obuhvata zdrave dobrovoljce i pacijente sa DM tip 2, u našem radu uočene su korelacije i statističke značajnosti, tj. uticaji između ADC vrednosti parenhima i cistatina C, kreatinina u serumu i procenjene JGF. Takođe su uočene korelacije i statističke značajnosti tj. uticaji između ADC vrednosti desnog bubrega i cistatina C, kreatinina u serumu i procenjene JGF. ADC i FA vrednost levog bubrega imaju statističke značajne uticaje sa cistatinom C i procenjenom JGF.

Značajnu regresionu vezu je dobio Dinga sa saradnicima između JGF i ADC vrednosti tokom ispitivanja uticaja procenjene JGF na ADC vrednosti kod pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom (165).

Carbone i saradnici su u svom preliminarnom radu prikazali dobru korelaciju JGF i ADC vrednosti u istraživanju na 14 pacijenata (163). Xu i saradnici takođe su prikazali pozitivnu korelaciju JGF i ADC vrednosti (156). U istraživanju Xu i saradnika ADC vrednost je bila niža kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti nego kod zdravih, osim u stadijumu I, a prikazana je i negativna korelacija ADC vrednosti i kreatinina u serumu. Inoue i saradnici pokazali su statistički značajnu korelaciju ADC vrednosti i JGF kod pacijenata sa

DM i bez DM (108). Suprotno od njih Gaudio i saradnici nisu našli signifikantnu korelaciju između medularne i kortikalne FA i ADC sa JGF u grupi heterogenih hroničnih bubrežnih bolesti (117). Svi ovi rezultati ukazuju na potencijalnu ulogu ADC vrednosti u evaluaciji nefropatije (152).

Xu i saradnici (115) prikazali su korelaciju između bubrežnih ADC vrednosti i faza hronične bubrežne bolesti ($r=-0,492$, $P=0,000$) koristeći vrednost koeficijenta difuzije od 0 do 500 s/mm². Autori su ukazali na to da su vrednosti ADC bubrega bile znatno niže od normalnih u većini faza hronične bubrežne bolesti, izuzev faze I; ali nisu prijavili razliku između vrednosti ADC različitih faza hronične bubrežne bolesti. Istraživanje Goyal i saradnika (155) pokazalo je da su srednje vrednosti ADC-a različitih faza hronične bubrežne bolesti bile značajno drugačije jedna od druge i pokazale su tendenciju opadanja sa rastom koeficijenta difuzije u rasponu od 0 do 500 s/mm². Utvrdili su da su ADC vrednosti statistički značajne između stadijuma III i IV, kao i između stadijuma IV i V ($P=0,003$ i $0,05$), ali u ovom radu nije bilo pacijenata sa I i II stadijumom hronične bubrežne bolesti; stoga, razlika između ADC vrednosti I i II stadijuma nije analizirana. Na osnovu sličnih graničnih JGF vrednosti za podelu u grupe, Toya i saradnici (166) pronašli su značajnu razliku između IV i V stadijuma hronične bubrežne bolesti koristeći b vrednosti od 50 i 1000 s/mm, međutim nisu našli razliku između III i IV stadijuma hronične bubrežne bolesti. Za razliku od većine prethodnih istraživanja, pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću u I i II stadijumu uključeni su u rad *Yalcin-Safak*-a (154), gde je uočena statistički značajna korelacija između ADC vrednosti bubrežnog parenhima i različitih stadijuma kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti, koristeći b vrednosti od 0 i 400 s/mm². Srednja vrednost ADC-a je pokazala trend smanjenja sa povećanjem stadijuma hronične bubrežne bolesti ($p\leq 0,001$). Poređići minimalne, maksimalne ADC vrednosti i njenu aritmetičku sredinu kod svih ispitanika iz našeg istraživanja sa rezultatima rada *Yalcin-Safak*-a (154), kao i sa vrednostima iz rada *Goyal*-a i saradnika (155), uočavaju se razlike u ADC vrednostima. To može biti posledica različite distribucije pacijenata po JGF grupama, njihove brojnosti, hidratacionog statusa, protokola MR pregleda. U našem istraživanju, kao i u spomenutim radovima, uočen je pad ADC vrednosti kroz stadijume, sa progresijom bubrežne bolesti.

Notohamiprodjo i saradnici prvi su primenili DTI na zdrave bubrege, bubrege sa fokalnim i difuznim bolestima, uz traktografsku rekonstrukciju prikaza pravca pružanja tubula (120).

U radu *Gürses*-a i saradnika (58) traktografijom je prikazan radijalni pravac difuzije u meduli koja je u korelaciji sa poznatom ultrastrukturom bubrežne medule kod zdravih dobrovoljaca.

Ranije studije su već prikazale redukciju broja vlakana kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolesti (117,151). Sa progresijom bolesti, tj. slabljenjem bubrežne funkcije traktografija pokazuje smanjenje broja vlakana i gubitak kompleksnosti strukture (dužina, isprekidanost i dezorijentacija vlakana), kao posledica redukovane usmerene difuzije. Istraživanje *Wu*-a i saradnika je pokazalo da je traktografiju moguće, neinvazivno, primeniti u evaluaciji funkcionalne izmenjenosti bubrega, što je potencijalno bitno u studijama ispitivanja bolesti bubrega (57).

6. LIMITIRAJUĆI FAKTORI

U našem istraživanju postojalo je nekoliko limitirajućih faktora:

1. Broj ispitanika je bio neravnomeran po grupama i relativno mali, pogotovo u grupi sa $JGF \leq 29$ ml/min/1.73 m², što je uticalo na dobijene nalaze i zaključke. Prilikom podele pacijenata u grupe na osnovu procenjene JGF, grupu III su činili pacijenti sa $JGF \leq 59$ ml/min/1.73 m², dok u pojedinim radovima ova grupa je obuhvatala pacijente sa $JGF \leq 60$ ml/min/1.73 m².
2. Nismo uzimali u obzir hidratacioni status ispitanika i parametar dužine trajanja dijabetesa melitusa tip 2.
3. Grupa zdravih dobrovoljaca bila je mala i relativno homogena po životnoj dobi.
4. Nije načinjena histopatološka korelacija prisustva fibroze i hiposkije ispitivanog materijala.
5. Regija od interesa (ROI) je postavljana manuelno, što uključuje određen stepen subjektivnosti.
6. Odsustvo kortikomedualrne diferencijacije može da ima uticaja na ADC i FA vrednosti prilikom postavljanja regije od interesa.
7. Korišćeno je svega šest pravaca difuzije, a novije studije su pokazale da veći broj pravaca difuzije doprinosi boljem kvalitetu slike i boljoj kortikomedualrnoj diferencijaciji.

Opšti limitirajući faktori funkcionalnog MR bubrega:

1. Pomeranje bubrega tokom respiratornog ciklusa duž psoas mišića u kranio-dorzalnom i kaudo-ventralnom pravcu i rotacija oko hilarnih krvnih sudova, što rezultira komplikovanim trodimenzionalnim kretanjem bubrega.
2. Artefakti znatno mogu narušiti kvalitet sekvenci, posebno sa leve strane zbog prisustva gastrointestinalnog trakta, što otežava evaluaciju levog bubrega.
3. Različiti MR protokoli i nedostatak konsenzusa za b vrednosti (faktor difuzije), otežava poređenje rezultata različitih istraživanja i određivanje standardnih ADC i FA vrednosti kod zdravih i obolelih.

7. ZAKLJUČAK

1. Laboratorijski parametri bubrežne funkcije (urea, kreatinin, cistatin C) imaju statistički značajnu negativnu korelaciju sa ADC vrednostima korteksa, medule i parenhima. Procenjena JGF ima statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa vrednostima ADC korteksa, medule i parenhima, kao i sa FA medule. Ovim rezultatima se potvrđuje značaj ADC i FA vrednosti u sklopu funkcionalnog magnetno rezonantnog imidžinga u dijagnostici dijabetesne nefropatije, ali su neophodna dalja istraživanja, od kojih su mnoga u toka, koja će doprineti standardizaciji protokola i potvrdi značaja MR biomarkera u dijagnostici DN.
2. U našem istraživanju ADC vrednosti između zdravih dobrovoljaca i prva tri stadijuma dijabetesne nefropatije nisu bile statistički značajne, dok je statistički značajna razlika postojala samo između zdravih dobrovoljaca i odmaklog stadijuma bubrežnog oštećenja.
3. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika između vrednosti FA medule grupe zdravih dobrovoljaca i grupe I pacijenata sa DM tip 2, što ukazuje da je vrednost FA medule značajna u proceni funkcije medule odnosno u dijagnostici ranog stadijuma nefropatije kod tip 2 DM pacijenata.
4. Na osnovu naših rezultata vrednost FA medule osetljiviji je parametar od ADC vrednosti parenhima u otkrivanju ranog oštećenja bubrega u sklopu dijabetes melitusa.
5. Sa progresijom bolesti, odnosno slabljenjem bubrežne funkcije traktografija pokazuje gubitak kompleksnosti strukture u različitom stepenu (dužina, broj, isprekidanost i dezorijentacija vlakana), kao posledica redukovane usmerene difuzije.

8. LITERATURA

1. Draganić V. Sadržaj retroperitonelnog prostora. U: Anatomija čoveka - abdomen. 12 izd. Beograd: Savremena administracija;1999. p.126-41.
2. Zhang JL, Rusinek H, Chandarana H, Lee VS. Functional MRI of the Kidneys. *J. Magn Reson Imaging*. 2013;37(2):282–93.
3. Chandarana H, Lee SV. Renal functional MRI: are we ready for clinical application? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1550–7.
4. Notohamiprodjo M, Reiser FM, Sourbron PS. Diffusion and perfusion of the kidney. *Eur J Radiol*. 2010;76(3):337–47.
5. Obrenović R. Značaj određivanja cistatina C za procenu poremećaja glomerulske filtracije. [doktorska disertacija]. Medicinski fakultet:Beograd; 2012.
6. Guyton CA. Hall EJ. Bubrezi i telesne tečnosti. U: Medicinska fiziologija. Beograd: Savremena administracija; 1999. p. 289-408.
7. Majkić–Singh N. Funkcija bubrega i neproteinska azotna jedinjenja. Medicinska biohemija, drugo izdanje, DMBS, 2006.
8. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva:World Health Organization; 2016. <http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S13–S27.
10. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Diabetes mellitus. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd, 2013.
11. Ley SH, Hamdy, O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014; 383(9933):1999–2007.
12. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper 91*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010.
13. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. Geneva: World Health Organization; 2003.
14. Imamura F, O’Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar-sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351:h3576.

15. The InterAct consortium. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*. 2013;56:1520–30.
16. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2477–83.
17. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:(22)2654–64.
18. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Socio-demographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*. 2008;31:(12)2288–93.
19. Medić Zamaklar M. Klinička slika diabetesa mellitusa U: Manojlović D. *Interna medicina*. 3 izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003. p. 1300-01.
20. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Hypertension*. 2006;48(4):751-5.
21. McGowan TA, Ziyadeh FN. Clinical course and management of diabetic nephropathy. In: Greenberg A, Cheung AK. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2005;249–55.
22. Kim SS, Kim JH, Kim IJ. Current challenges in diabetic nephropathy: early diagnosis and ways to improve outcomes. *Endocrinol Metab*. 2016;31(2):245–53.
23. Pofi R, Di Mario F, Gigante A, Rosato E, Isidori AM, Amoroso A et al. Diabetic nephropathy: focus on current and future therapeutic strategies. *Curr Drug Metab*. 2016;17(5):497–502.
24. Bjornstad P, Cherney DZ, Maahs DM, Nadeau KJ. Diabetic kidney disease in adolescents with type 2 diabetes: new insights and potential therapies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):11.
25. Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: recent progress and future perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(4):343–58.
26. Sebastian A, Tait P. Renal imaging. *Medicine*. 2015;43:(7):389–94.

27. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* 2005; 67(4):1515–20.
28. Pei X-L, Xie J-X. Functional MRI: Evaluation of Chronic Kidney Disease with Perfusion Imaging. *Acad Radiol.* 2009;16:88–95.
29. Mannelli L, Maki JH, Osman SF, Chandarana H, Lomas DJ, Shuman WP et al. Noncontrast Functional MRI of the Kidneys. *Curr Urol Rep.* 2012;13:99–107.
30. Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology.* 1994;190(2):475–8.
31. Mürtz P, Flacke S, Träber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology.* 2002; 224:258–64.
32. Giannarini G, Petralia G, Thoeny C. H. Potential and Limitations of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Kidney, Prostate, and Bladder Cancer Including Pelvic Lymph Node Staging: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol* 2012;61(2):326-40.
33. Zhao J, Wang ZJ, Liu M, Zhu J, Zhang X, Zhang T, Li S, Li Y. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol.* 2014;69(11):1117-22.
34. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988;168(2):497–505.
35. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics* 2009;29(6):1797–810.
36. Koh DM, Collins DJ. Diffusion weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1622–35.
37. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(1):1–7.
38. Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2):395–405.
39. Liss P, Cox EF, Eckerbom P, Francis ST. Frontiers in research review: kidney oxygenation in health and disease. Imaging of intrarenal haemodynamics and oxygen metabolism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40:158–67.
40. Doğanay S, Kocakoç E, Çiçekçi M, Ağlamiş S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol.* 2011;66(5):420-5.

41. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401–7.
42. Le Bihan D. Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology*. 1990;177(2):328–9.
43. Le Bihan D, Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*. 1992;27(1):171-8.
44. Dixon WT. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging: a modest proposal with tremendous potential. *Radiology*. 1988;168(2):566–7.
45. Grenier N, Quaia E, Prasad VP, Juillard L. Radiology imaging of renal structure and function by computed tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasound. *Semin Nucl Med*. 2011;41:45-60.
46. Culverwell AD, Sheridan MB, Guthrie JA, Scarsbrook AF. Diffusion-weighted MRI of the liver—interpretative pearls and pitfalls. *Clin Radiol*. 2013;68(4):406–14.
47. Caroli A, Schneider M, Friedli I, Ljimani A, De Seigneux S, Boor P. Et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(Suppl 2):ii29–40.
48. Prasad PV, Priatna A. Functional imaging of the kidneys with fast MRI techniques. *Eur J Radiol*. 1999;29(2):133–48.
49. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*. 2005;235(3):911–7.
50. Zhang JL. Functional magnetic resonance imaging of the kidneys - with and without gadolinium-based contrast. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(3):162-8.
51. Li Q, Wu X, Qiu L, Zhang P, Zhang M, Yan F. Diffusion-weighted MRI in the assessment of split renal function: comparison of navigator-triggered prospective acquisition correction and breath-hold acquisition. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200:113–9.
52. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(3):478–88.
53. Ries M, Jones RA, Basseau F, Moonen CT, Grenier N. Diffusion tensor MRI of the human kidney. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14:42–9.
54. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson*. 2011;213(2):560-70.

55. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, Nakagawa T, Ohtani S, An-naka Y, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(2):156–60.
56. Sandrasegaran K. Functional MR imaging of the abdomen. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(4):883–903.
57. Wu MC, Lin YC, Shieh CC, Wan YL, Yen TH, Ng KK, et al. Measuring anisotropic diffusion in kidney using MRI. *Acad Radiol* 2011;18(9):1168–74.
58. Gürses B, Kılıçkesmez Ö, Taşdelen N, Fırat Z, Gürmen N. Diffusion tensor imaging of the kidney at 3 Tesla MRI: normative values and repeatability of measurements in healthy volunteers. *Diagn Interv Radiol.* 2011;17(4):317–22.
59. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* 2006; 26(Suppl 1):S205–23.
60. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based formulas for prediction of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(2):c118–26.
61. Edelstein C, Faubel S. Biomarkers in Acute Kidney Injury. In: Edelstein C (eds) *Biomarkers in Kidney Disease*, 1st edn. Elsevier Inc, Burlington, USA; 2010. p.177-232.
62. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933–53.
63. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167–84.
64. Vasiliades J. Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. *Clin Chem.* 1976;22(10):1664-71.
65. Moran SM, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int.* 1985;27(6):928-37.
66. White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24(1):18–27.
67. Lu L, Sedor JR, Gulani V, Schelling JR, O'Brien A, Flask CA, et al. Use of diffusion tensor MRI to identify early changes in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2011;34(5):476–82.
68. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.

69. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Path.* 1961;14(2):172-8.
70. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:180-8.
71. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2010;56(5):740-9.
72. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30:33-7.
73. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66(3):1115-22.
74. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1745-54.
75. Uhlmann EJ, Hock GK, Issitt C, Sneeringer MR, Cervelli DR, Gorman RT, et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine. *Clin Chem.* 2001;47(11):2031-3.
76. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1855-62.
77. White CA, Akbari A. The estimation, measurement, and relevance of the glomerular filtration rate in stage 5 chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2011;24(5):540-9.
78. Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of cystatin C and beta-2 microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2003;17(3):160-8.
79. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2011;79(4):471-7.
80. Grubb A, Björk J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):145-9.
81. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):346-9.

82. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta*. 2002;320(1-2):133-4.
83. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416-21.
84. Grubb A. Non invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The lund model: Simultaneous use of cystatin C and creatinine based GFR prediction equations, clinical data and an internal quality checks. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(2):65-70.
85. Chen X, Xiao W, Li X, He J, Huang X, Tan Y. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria. *Front Med*. 2014;8(4):471-6.
86. Liu Z, Xu Y, Zhang J, Zhen J, Wang R, Cai S, et al. Chronic kidney disease: pathological and functional assessment with diffusion tensor imaging at 3T MR. *Eur Radiol*. 2015;25(3):652-60.
87. Otsuka T, Kaneko Y, Sato Y, Kaseda R, Aoyagi R, Yamamoto S, et al. Kidney morphological parameters measured using noncontrast-enhanced steady-state free precession MRI with spatially selective inversion recovery pulse correlate with eGFR in patients with advanced CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):45-54.
88. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:351-75.
89. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(1):F8-15.
90. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):444-52.
91. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65(6):2309-20.
92. Sedor JR. Frontiers in diabetic nephropathy: Can we predict who will get sick? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):336-8.
93. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, Shaw JE, Zimmet PZ, Chadban SJ. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl*. 2004;66(92): S22-4.
94. Ries M, Basseau F, Tyndal B, Jones R, Deminière C, Catargi B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. *Magn Reson Imaging*. 2003;17(1):104-13.

95. Inci E, Hocaoglu E, Aydin S, Cimilli T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in evaluation of primary solid and cystic renal masses using the Bosniak classification. *Eur J Radiol.* 2012;81(5):815–20.
96. Eisenberger U, Thoeny HC, Binser T, Gugger M, Frey FJ, Boesch C, et al. Evaluation of renal allograft function early after transplantation with diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2010;20(6):1374–83.
97. Kapoor A, Mahajan G, Singh A, Sarin P. Multispiral computed tomographic angiography of renal arteries of live potential renal donors: a review of 118 cases. *Transplantation.* 2004;77(10):1535–39.
98. Grenier N, Basseau F, Ries M, Tyndal B, Jones R, Moonen C. Functional MRI of the kidney. *Abdom Imaging.* 2003;28(2):164–75.
99. Vallée JP, Lazeyras F, Khan HG, Terrier F. Absolute renal blood flow quantification by dynamic MRI and Gd-DTPA. *Eur Radiol.* 2000;10(8):1245–1252.
100. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9(6):832–7.
101. Muller MF, Prasad PV, Bimmler D, Kaiser A, Edelman RR. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology.* 1994;193(3):711–5.
102. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999;210(3):617–23.
103. Kataoka M, Kido A, Yamamoto A, Nakamoto Y, Koyama T, Isoda H, et al. Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering: optimization of parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(3):736–44.
104. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, Truong L, Anderson S, Kerjaschki D, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):806–16.
105. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int.* 2008;74(7):867–72.
106. Prasad PV, Thacker J, Li LP, Haque M, Li W, Koenigs H, et al. Multi-parametric evaluation of chronic kidney disease by MRI: a preliminary cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2015;10(10): e0139661.

107. Leung G, Kirpalani A, Szeto GS, Deeb M, Foltz W, Simmons AC, et al. Could MRI be used to image kidney fibrosis? A review of recent advances and remaining barriers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):1019-28.
108. Inoue T, Kozawa E, Okada H, Inukai K, Watanabe S, Kikuta T, et al. Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1429-34.
109. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy- a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(11):1445-54.
110. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol*. 1936;12(1): 83-98.7.
111. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab*. 2000;26(Suppl 4):8-14.
112. Caramori ML, Kim Y, Huang C, Fish AJ, Rich SS, Miller ME, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):506-13.
113. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007;27(2):195-207.
114. Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*. 2012;47(7):430-7.
115. Xu X, Fang W, Ling H, Chai W, Chen K. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in patients with chronic kidney disease: initial study. *Eur Radiol*. 2010;20(4):978-83.
116. Hueper K, Gutberlet M, Rodt T, Gwinner W, Lehner F, Wacker F, et al. Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction-initial results. *Eur Radiol*. 2011;21(11):2427-33.
117. Gaudio C, Clementi V, Busato F, Corcioni B, Orrei MG, Ferramosca E, et al. Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases. *Eur Radiol*. 2013;23(6):1678-85.
118. Herget-Rosenthal S. Imaging techniques in the management of chronic kidney disease: current developments and future perspectives. *Semin Nephrol*. 2011;31(3): 283-90.
119. Lanzman RS, Ljimini A, Pentang G, Zgoura P, Zenginli H, Kröpil P, et al. Kidney transplant: functional assessment with diffusion-tensor MR imaging at 3 T. *Radiology*. 2013;266:218-25.
120. Notohamiprodjo M, Glaser C, Herrmann KA, Dietrich O, Attenberger UI, Reiser MF, et al. Diffusion tensor imaging of the kidney with parallel imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol*. 2008;43(10): 677-85.

121. Sigmund EE, Vivier PH, Sui D, Lamparello NA, Tantillo K, Mikheev A et al. Intravoxel incoherent motion and diffusion-tensor imaging in renal tissue under hydration and furosemide flow challenges. *Radiology*. 2012;263(3):758–69.
122. Zhang JL, Sigmund EE, Chandarana H, Rusinek H, Chen Q, Vivier PH et al. Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification. *Radiology*. 2010;254(3):783–92.
123. Blondin D, Lanzman RS, Klasen J, Scherer A, Miese F, Kröpil P, et al. Diffusion-attenuated MRI signal of renal allografts: comparison of two different statistical models. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):W701–5.
124. Blondin D, Lanzman RS, Mathys C, Grotemeyer D, Voiculescu A, Sandmann W, et al. [Functional MRI of transplanted kidneys using diffusion-weighted imaging]. *Rofo* 2009;181(12):1162–7.
125. Thoeny HC, Binsler T, Roth B, Kessler TM, Vermathen P. Noninvasive assessment of acute ureteral obstruction with diffusion-weighted MR imaging: a prospective study. *Radiology*. 2009;252(3):721–8.
126. Zhang JL, Sigmund EE, Rusinek H, Chandarana H, Storey P, Chen Q, et al. Optimization of b-value sampling for diffusion-weighted imaging of the kidney. *Magn Reson Med*. 2012;67(1): 89–97.
127. Jiang SH, Karpe KM, Talaulikar GS. Safety and predictors of complications of renal biopsy in the outpatient setting. *Clin Nephrol*. 2011;76(6):464–9.
128. Franke M, Kramarczyk A, Taylan C, Maintz D, Hoppe B, Koerber F. [Percutaneous ultrasound-guided biopsy in 295 children and adolescents: the role of ultrasound and the analysis of complications]. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e114737.
129. Pentang G, Lanzman RS, Heusch P, Müller-Lutz A, Blondin D, Antoch G, et al. Diffusion kurtosis imaging of the human kidney: a feasibility study. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(5):413-20.
130. Bittencourt LK, Matos C, Coutinho AC Jr. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the upper abdomen: technical issues and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2011;19(1):111–31.
131. Wang W, Pui MH, Guo Y, Hu X, Wang H, Yang D. MR diffusion tensor imaging of normal kidneys. *J Magn Reson Imaging*. 2014;40(5):1099–102.
132. Yang D, Ye Q, Williams DS, Hitchens TK, Ho C. Normal and transplanted rat kidneys: diffusion MR imaging at 7 T. *Radiology*. 2004;231(3):702–9.
133. Zheng Z, Shi H, Zhang J, Zhang Y. Renal water molecular diffusion characteristics in healthy native kidneys: assessment with diffusion tensor MR imaging. *PLOS ONE*. 2014;9(12): e113469.

134. Gaudio C, Clementi V, Busato F, Corcioni B, Ferramosca E, Mandreoli M, et al. Renal diffusion tensor imaging: is it possible to define the tubular pathway? A case report. *Magn Reson Imaging*. 2011;29(7):1030-3.
135. Cheung JS, Fan SJ, Chow AM, Zhang J, Man K, Wu EX. Diffusion tensor imaging of renal ischemia reperfusion injury in an experimental model. *NMR Biomed*. 2010;23(5):496-502.
136. Jaimes C, Darge K, Khrichenko D, Carson RH, Berman JJ. Diffusion tensor imaging and tractography of the kidney in children: feasibility and preliminary experience. *Pediatr Radiol*. 2014;44:30–41.
137. Kido A, Kataoka M, Yamamoto A, Nakamoto Y, Umeoka S, Koyama T, et al. Diffusion tensor MRI of the kidney at 3.0 and 1.5 tesla. *Acta Radiol*. 2010;51(9):1059–63.
138. Fetterman GH, Shuplock NA, Philipp FJ, Gregg HS. The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood: studies by microdissection. *Pediatrics*. 1965;35:601–19.
139. Heusch P, Wittsack HJ, Kröpil P, Blondin D, Quentin M, Klasen J, et al. Impact of blood flow on diffusion coefficients of the human kidney: a time-resolved ECG-triggered diffusion-tensor imaging (DTI) study at 3 T. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37:233–6.
140. Notohamiprodjo M, Dietrich O, Horger W, Horng A, Helck AD, Herrmann KA, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 Tesla – feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla. *Invest Radiol*. 2010;45(5):245–54.
141. Karadeli E, Ulu EM, Yilmaz S, Durukan E. Diffusion-weighted MRI of the kidneys in patients with familial Mediterranean fever: initial experience. *Diagn Interv Radiol*. 2009;15:252–5.
142. Wang W, Pui MH, Guo Y, Wang L, Wang H, Liu M. 3T magnetic resonance diffusion tensor imaging in chronic kidney disease. *Abdom Imaging*. 2014;39(4):770–5.
143. Lerma EV. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med*. 2009; 25:325–9.
144. Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the aging kidney. *J Pathol*. 1973;109:195–207.
145. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol*. 1983;34: 437–9.
146. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K. Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol*. 2003;59(3):174-9.

147. Lee VS, Kaur M, Bokacheva L, Chen Q, Rusinek H, Thakur R, et al. What causes diminished corticomedullary differentiation in renal insufficiency? *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(4):790–5.
148. Grenier N, Merville P, Combe C. Radiologic imaging of the renal parenchyma structure and function. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):348-59.
149. Semelka RC, Corrigan K, Ascher SM, Brown JJ, Colindres RE. Renal corticomedullary differentiation: observation in patients with differing serum creatinine levels. *Radiology*. 1994;190(1):149-52.
150. Chung JJ, Semelka RC, Martin DR. Acute renal failure: common occurrence of preservation of corticomedullary differentiation on MR images. *Magn Reson Imaging*. 2001;19(6):789–93.
151. Wang YC, Feng Y, Lu CQ, Ju S. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Eur Radiol*. 2018;28(8):3326-34.
152. Çakmak P, Yağcı AB, Dursun B, Herek D, Fenkçi SM. Renal diffusion-weighted imaging in diabetic nephropathy: correlation with clinical stages of disease. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20(5):374-8.
153. Razek AAKA, Al-Adlany MAAA, Alhadidy AM, Atwa MA, Abdou NEA. Diffusion tensor imaging of the renal cortex in diabetic patients: correlation with urinary and serum biomarkers. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(5):1493-1500.
154. Yalçın-Şafak K, Ayyıldız M, Ünel SY, Umarusman-Tanju N, Akça A, Baysal T. The relationship of ADC values of renal parenchyma with CKD stage and serum creatinine levels. *Eur J Radiol Open*. 2015;3:8-11.
155. Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction, *Indian J Radiol Imaging*. 2012;22(3):155-9.
156. Xu Y, Wang X, Jiang X. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(3):678–81.
157. Lu L, Lee G, Gulani V, Sedor J, Dell K, Flask C. Diffusion Tensor Imaging as a Biomarker of Diabetic Nephropathy. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*. 2010;18:97.
158. Feng Q, Ma Z, Wu J, Fang W. DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis - correlation with renal histology. *Eur Radiol*. 2015;25:92–8.
159. Togao O, Doi S, Kuro-o M, Masaki T, Yorioka N, Takahashi M. Assessment of renal fibrosis with diffusion weighted MR imaging: study with murine model of unilateral ureteral obstruction. *Radiology*. 2010;255(3):772–80.
160. Palmucci S, Cappello G, Attinà G, Foti PV, Siverino RO, Roccasalva F, et al. Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation of transplanted kidneys. *Eur J Radiol Open*. 2015;2:71-80.

161. Park SY, Jung SE, Jeong WK, Kim CK, Park BK, Choi D. Renal function impairment in liver cirrhosis: preliminary results with diffusion-weighted imaging at 3 t. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):1024–30
162. Li Q, Li J, Zhang L, Chen Y, Zhang M, Yan F. Diffusion-weighted imaging in assessing renal pathology of chronic kidney disease: A preliminary clinical study. *Eur J Radiol*. 2014;83(5):756-62.
163. Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V, Mazzei F, Mazzei MA, Volterrani L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med*. 2007;112:1201–10.
164. Toyoshima S, Noguchi K, Seto H, Shimizu M, Watanabe N. Functional evaluation of hydronephrosis by diffusion-weighted MR imaging: relationship between apparent diffusion coefficient and split glomerular filtration rate. *Acta Radiol*. 2000;41:642–6.
165. Ding J, Chen J, Jiang Z, Zhou H, Di J, Xing S, et al. Is low b-factors-based apparent diffusion coefficient helpful in assessing renal dysfunction? *Radiol Med*. 2016;121(1), 6–11.
166. Toya R, Naganawa S, Kawai H, Ikeda M. Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values of the kidneys. *Magn Reson Med Sci*. 2010;9(2):59-64.