



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**Određivanje serumske koncentracije
uromodulina u proceni funkcionog
statusa bubrega kod bolesnika sa
hroničnom bolesti bubrega
nedijabetesne etiologije**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof. dr Radmila Žeravica

Kandidat:
dr Marija Vukmirović Papuga

Novi Sad, 2023. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Марија Вукмировић Папуга
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Радмила Жеравица, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Одређивање серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 147 Поглавља 7 Референци 212 Табела 29 Слика 4 Графикона 16
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Патофизиологија, Нуклеарна медицина
Кључне речи / предметна одредница:	хронична бубрежна инсуфицијенција; уромодулин; јачина гломеруларне филтрације; биомаркери; прогресија болести; Тс 99m-DTPA; I-OIN; тестови бубрежне функције
Резиме на језику рада:	УВОД: Хронична бубрежна болест (ХББ) представља значајан здравствени проблем у свету. Број пацијената оболелих од ове болести расте, а лечење оболелих изискује улагање значајних материјалних средстава. Лако доступне методе које се користе за откривање ХББ попут одређивања нивоа креатинина и азотних материја у крви као и преглед урина, релативно касно указују на постојање бубрежног оштећења. Са друге стране методе које у раном току болести могу указати на присуство оштећења, као што су методе клиренса радиообележених једињења, нису лако доступне и не користе се у свакодневној пракси. У циљу раног откривања болести, свакодневно се трага за потенцијалним биомаркерима раног оштећења бубрега. Уромодулин, протеин који настаје у дебелом узлазном краку Хенлеове петље и почетном сегменту увијеног дела

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

дисталног тубула, један је од потенцијалних биомаркера раног бубрежног оштећења. С обзиром да је тубуларна функција поремећена у раној фази бубрежне болести, чак и пре уочљиве гломеруларне дисфункције, уромодулин може представљати обећавајући биомаркер интегритета тубула односно ране бубрежне дисфункције.

ЦИЉ РАДА: Циљ истраживања био је: а) упоредити серумске концентрације уромодулина код болесника са хроничном болести бубрега са вредностима измереним у контролној групи испитаника; б) анализирати повезаност између нивоа серумске концентрације уромодулина и параметара бубрежне функције унутар испитиване групе болесника; в) проценити значај одређивања серумске концентрације уромодулина у процени степена оштећења бубрежне функције и предикцији прогресије хроничне болести бубрега.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Истраживање је спроведено као кохортна проспективна студија у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине у Новом Саду код болесника са хроничном бубрежном болести недијабетесне етиологије и контролној групи од 30 здравих испитаника. Сви испитаници са хроничном бубрежном болести су подељени у четири групе на основу стадијума који се дефинишу на основу јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) (Прва група – I стадијум ХББ где је ЈГФ ≥ 90 мл/мин/1,73м², Друга група – II стадијум ХББ где је ЈГФ 60-89 мл/мин/1,73м², Трећа група – III стадијум ХББ где је: IIIа ЈГФ 45-59 мл/мин/1,73м² IIIб ЈГФ 30-44 мл/мин/1,73м², Четврта група – IV стадијум где је ЈГФ 15-29 мл/мин/1,73м²), при чему је сваку групу чинило најмање 20 испитаника. Испитивање је спроведено у две тачке пресека: базално и након 24 месеца. Лабораторијска испитивања као и функцијска испитивања бубрега спроведена су према методологији анализа које се изводе у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине. Функционална испитивања бубрега вршена су радиоизотопским методама клиренса ДТПА (диетилентриамин пентаацетат) и клиренса хипурана, док је ниво серумског уромодулина одређиван је ЕЛИСА методом на апарату RYTO, коришћењем комерцијалних сетова фирме CLOUD-CLONE CORP.

РЕЗУЛТАТИ: Просечна вредност серумске концентрације уромодулина код испитаника са ХББ недијабетесне етиологије (48,5±27,2 нг/мл) била је значајно нижа у поређењу са вредностима у контролној групи здравих испитаника (80,6±21,5 нг/мл; $t=4,938$; $p<0,001$). Статистички значајна разлика такође је утврђена између вредности измерених у контролној групи и испитаника са ХББ у стадијуму IIIа (34,8±10,8 нг/мл; $p<0,001$), IIIб (25,7±10,6 нг/мл; $p<0,001$) и IV (21,3±10,5 нг/мл; $p<0,001$), док је између контролне групе и испитаника са ХББ у стадијуму I (72,18±18,8 нг/мл; $p=0,575$), стадијуму II (70,9±17,8 нг/мл; $p=0,373$) разлика није била значајна. Значајна разлика није постојала између концентрација серумског уромодулина измереног код испитаника у стадијуму I и II, односно стадијумима IIIа, IIIб и IV међусобно.

Статистички значајна јака позитивна повезаност утврђена је између вредности серумске концентрације уромодулина и ЈГФ одређене радиоизотопском методом клиренса ДТПА ($r=0,83$; $p<0,001$), као и серумске концентрације уромодулина и ефективног бубрежног протока плазме ($r=0,71$; $p<0,001$). Негативна повезаност утврђена је између вредности серумске концентрације уромодулина и серумске

	<p>концентрације креатинина ($r_s = -0,72$; $p < 0,001$), серумске концентрације урее ($r_s = -0,69$; $p < 0,001$), серумске концентрације мокраћне киселине ($r = -0,37$; $p < 0,001$) и серумске концентрације цистатина Ц ($r = -0,64$; $p < 0,001$).</p> <p>У постављеном моделу линеарне регресије са вредношћу ЈГФ као зависном варијаблом уромодулин је био статистички значајан предиктор вредности ЈГФ при првом ($p < 0,001$) и другом ($p < 0,001$) мерењу, а регресионе једначине при првом и другом мерењу биле су готово идентичне.</p> <p>У моделу мултиваријантне линеарне регресије са вредностима серумске концентрације уромодулина као зависном варијаблом, као статистички значајни предиктори нижих вредности серумске концентрације уромодулина идентификовани су: више вредности гликемије ($B = -15,939$; $p = 0,003$) и ниже вредности ХДЛ холестерола ($B = 20,588$; $p = 0,019$).</p> <p>При процени дијагностичке тачности серумских концентрација уромодулина ради дискриминације пацијената са вредностима ЈГФ испод, односно изнад $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, утврђена је вредности од 42 нг/мл за вредност $\text{ЈГФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ (сензитивност=$95,3\%$; специфичност=$93,5\%$).</p> <p>ЗАКЉУЧАК: Серумске концентрације уромодулина су значајно ниже код болесника са ХББ недијабетесне етиологије, у односу на концентрације серумског уромодулина код клинички здравих испитаника. Серумске концентрације уромодулина значајно су ниже код испитаника у III и IV стадијуму ХББ у односу на испитанике у I и II стадијуму ХББ. Код болесника са ХББ недијабетесне етиологије, постоји јака позитивна корелација између концентрација серумског уромодулина и измерених вредности ЈГФ и ефективног бубрежног протока плазме. Истовремено постоји јака негативна корелација између концентрација серумског уромодулина и серумских концентрација креатинина, односно средње јака негативна корелација између концентрација серумског уромодулина и серумских концентрација урее, мокраћне киселине и цистатина Ц. Код болесника са ХББ недијабетесне етиологије, не постоји статистички значајна корелација између концентрација серумског уромодулина и концентрација албумина и протеина у урину. Статистички значајни предиктори ниже вредности серумске концентрације уромодулина су ниже вредности ХДЛ холестерола и више вредности гликемије. У испитиваној популацији пацијената са ХББ недијабетесне етиологије код којих су вредности $\text{ЈГФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, вредност прага серумске концентрације уромодулина износи 42 нг/мл. Серумска концентрација уромодулина може да се користи у дугорочном праћењу прогресије болести код болесника са ХББ недијабетесне етиологије.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	26.11.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Marija Vukmirović Papuga
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Radmila Žeravica MD PhD, Associate Professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad
Thesis title:	Determination of the serum concentration of uromodulin in the assessment of the functional status of the kidneys in patients with non-diabetic chronic kidney disease
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages 147 Chapters 7 References 212 Tables 29 Illustrations 4 Graphs 16
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Pathophysiology, Nuclear medicine
Subject, Key words:	Renal Insufficiency, Chronic; Uromodulin; Glomerular Filtration Rate; Biomarkers; Disease Progression; Technetium Tc 99m Pentetate; Iodohippuric Acid; Kidney Function Tests
Abstract in English language:	INTRODUCTION: Chronic kidney disease (CKD) is a significant health problem around the world. The number of patients suffering from this disease is growing, and the treatment of these patients requires significant financial resources. Easily available methods used to detect CKD, such as determining the level of creatinine and nitrogenous substances in the blood, as well as urine examination, indicate the presence of kidney damage relatively late. On the other hand, methods that can indicate the presence of kidney damage in the early course of the disease, such as the clearance methods of radiolabeled compounds, are not easily available and are not used in everyday practice. In order to enable the timely diagnosis of disease, numerous studies have been done to identify biomarkers of early kidney damage. Uromodulin, a protein produced in the thick ascending limb of the loop of Henle and the initial segment of the convoluted part of the distal tubule, is one of the potential biomarkers of early renal damage. Given that tubular function is impaired in the early stage of renal disease, even before visible glomerular dysfunction,

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

uromodulin may represent a promising biomarker of tubular integrity, ie early renal dysfunction.

AIM OF THE STUDY: The aim of the research was: a) to compare the serum concentrations of uromodulin between patients with chronic kidney disease and healthy subjects in the control group; b) analyze the relationship between the level of serum concentration of uromodulin and parameters of renal function within the examined group of patients; c) evaluate the importance of determining the serum concentration of uromodulin in assessing the degree of renal function impairment and predicting the progression of chronic kidney disease.

MATERIAL AND METHODS: The research was conducted as a prospective cohort study at the Center for Laboratory Medicine of the Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad in patients with chronic kidney disease of non-diabetic etiology and a control group of 30 healthy subjects. All subjects with chronic kidney disease were divided into four groups based on stages defined by the glomerular filtration rate (First group - stage I of CKD $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, Second group - stage II of CKD $GFR 60-89 \text{ ml/min/1.73m}^2$, Third group – stage III of CKD divided in IIIa $GFR 45-59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ and IIIb $GFR 30-44 \text{ ml/min/1.73m}^2$, Fourth group – stage IV $GFR 15-29 \text{ ml/min/1.73m}^2$), with each group consisting of at least 20 subjects. The study was conducted at two time points: baseline and after 24 months. Laboratory testing as well as kidney functional testing were carried out according to the standard methodology of analyzes performed at the Center for Laboratory Medicine of the Clinical Center of Vojvodina. Functional kidney tests were performed using radioisotopic methods of DTPA clearance and hippuran clearance, while the level of serum uromodulin was determined by the ELISA method on the RYTO apparatus, using commercial kits (CLOUD-CLONE CORP.).

RESULTS: The average serum uromodulin concentration in subjects with CKD of non-diabetic etiology ($48.5 \pm 27.2 \text{ ng/ml}$) was significantly lower compared to the values in the control group of healthy subjects ($80.6 \pm 21.5 \text{ ng/ml}$; $t=4.938$; $p<0.001$). A statistically significant difference was also found between the values measured in the control group and subjects with CKD in stage IIIa ($34.8 \pm 10.8 \text{ ng/ml}$; $p<0.001$), IIIb ($25.7 \pm 10.6 \text{ ng/ml}$; $p <0.001$) and IV ($21.3 \pm 10.5 \text{ ng/ml}$; $p<0.001$), while between the control group and subjects with CKD in stage I ($72.18 \pm 18.8 \text{ ng/ml}$; $p=0.575$), stage II ($70.9 \pm 17.8 \text{ ng/ml}$; $p=0.373$) the difference was not significant. There was no significant difference between the concentrations of serum uromodulin measured in subjects in stages I and II, that is, stages IIIa, IIIb and IV among themselves.

A statistically significant strong positive correlation was determined between the serum uromodulin concentration and GFR determined by the radioisotopic method of DTPA clearance ($r=0.83$; $p<0.001$), as well as serum concentration of uromodulin and effective renal plasma flow ($r=0.71$; $p<0.001$). A negative correlation was determined between the value of serum uromodulin concentration and serum creatinine concentration ($r_s = -0.72$; $p<0.001$), serum urea concentration ($r_s = -0.69$; $p<0.001$), serum uric acid concentration ($r = -0.37$; $p<0.001$) and serum concentrations of cystatin C ($r = -0.64$; $p<0.001$).

In the set linear regression model with GFR value as a dependent variable, uromodulin was a statistically significant predictor of GFR value both in first ($p<0.001$) and second ($p<0.001$) measurements, and the regression equations in the first and second measurements were almost identical.

In the multivariate linear regression model with serum uromodulin concentration values as a dependent variable higher glycemic values ($B=-15.939$; $p=0.003$) and lower HDL cholesterol values ($B=20.588$; $p=0.019$) were identified as statistically significant predictors of lower serum uromodulin concentration.

	<p>When assessing the diagnostic accuracy of serum uromodulin concentrations in order to discriminate patients with GFR values below and above 60 ml/min/1.73m², a cut-off value of 42 ng/ml was determined for a GFR value <60 ml/min/1.73m² (sensitivity=95.3%; specificity=93.5%).</p> <p>CONCLUSION: Serum uromodulin concentrations are significantly lower in patients with CKD of non-diabetic etiology, compared to serum uromodulin concentrations in clinically healthy subjects. Serum concentrations of uromodulin are significantly lower in subjects in stage III and IV of CKD compared to subjects in stage I and II of CKD. In patients with CKD of non-diabetic etiology, there is a strong positive correlation between serum uromodulin concentrations and the measured values of GFR and effective renal plasma flow. On the other hand there is a strong negative correlation between serum uromodulin concentrations and serum concentrations of creatinine, i.e. medium negative correlation between serum uromodulin concentrations and serum concentrations of urea, uric acid and cystatin C. In patients with CKD of non-diabetic etiology, there is no statistically significant correlation between serum uromodulin concentrations and albumin and protein concentrations in urine. Statistically significant predictors of lower values of serum uromodulin concentration in this study were lower values of HDL and higher values of glycemia. In patients with CKD of non-diabetic etiology, the serum concentration of uromodulin <42 ng/ml indicates a GFR value <60 ml/min/1.73m². Serum uromodulin concentration can be used in long-term monitoring of disease progression in patients with CKD of non-diabetic etiology.</p>
Accepted on Scientific Board on:	26.11.2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
1.1.	Hronična bubrežna bolest.....	2
1.1.1.	Definicija i klasifikacija.....	2
1.1.2.	Epidemiologija.....	4
1.1.2.	Faktori rizika za nastanak HBB	5
1.1.3.	Patofiziologija.....	9
1.1.4.	Dijagnostičke procedure kod HBB	21
1.2.	Biomarkeri bubrežne funkcije.....	35
1.2.1.	Markeri glomerularnog oštećenja	37
1.2.2.	Markeri tubulointersticijalnog oštećenja.....	39
1.3.	Uromodulin	43
1.3.1.	Biologija i fiziologija uromodulina.....	43
1.3.2.	Genetski polimorfizam.....	47
1.3.3.	Uromodulin u urinarnom traktu	48
1.3.4.	Uromodulin u oboljenjima bubrega	49
2.	Ciljevi i hipoteze.....	51
3.	Materijal i metode.....	53
3.1.	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka.....	53
3.2.	Metode ispitivanja.....	56
3.2.1.	Antropometrijska merenja	56
3.2.2.	Laboratorijske analize.....	57
3.2.3.	Funkcionalna ispitivanja bubrega	59
3.2.4.	Određivanje serumske koncentracije uromodulina.....	61
3.3.	Statistička obrada podataka.....	61
4.	Rezultati	63
4.1.	Opšte karakteristike ispitivanih grupa.....	63
4.1.1.	Starosna i polna struktura.....	63
4.1.2.	Stanje uhranjenosti.....	64
4.1.3.	Parametri glikemijske kontrole i lipoproteinskog statusa.....	65
4.1.4.	Parametri inflamacije, elektrolitskog statusa, ukupnih proteina i jetrenih enzima	67
4.2.	Rezultati ispitivanja funkcionog statusa bubrega.....	69

4.2.1. Rezultati ispitivanja funkcionog statusa bubrega sa međusobnim poređenjem među grupama.....	76
4.3. Uromodulin	88
4.4. Analiza korelacije serumske koncentracije uromodulina i parametara bubrežne funkcije	92
4.4.1. Analiza korelacije serumske koncentracije uromodulina i parametara bubrežne funkcije pri prvom (bazalnom) merenju.....	92
4.4.2. Analiza korelacije uromodulina i parametara bubrežne funkcije pri drugom merenju (nakon 24 meseca)	99
4.5. Parametri bubrežne funkcije pri prvom i drugom merenju	101
4.6. Linearna regresija sa JGF kao zavisnom varijablom	107
4.7. Linearna regresija sa uromodulinom kao zavisnom varijablom	109
4.8. Analiza vrednosti serumske koncentracije uromodulina sa određivanjem cut-off vrednosti za JGF>60 ml/min/1,73m ²	111
5. Diskusija	114
6. Zaključci	133
7. Literatura.....	135

1. Uvod

Hronična bubrežna bolest (HBB) predstavlja značajan zdravstveni problem rasprostranjen širom sveta. Broj pacijenata koji boluje od HBB raste, čemu zasigurno doprinosi povećanje broja obolelih od oboljenja koja su prepoznata kao najznačajniji faktori rizika za nastanak HBB, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Visok broj obolelih dovodi do visokih troškova lečenja od HBB, naročito kod pacijenata kod kojih je HBB napredovala do terminalnog stadijuma. U ovoj populaciji obolelih, jedino efikasno lečenje je primena tehnika zamene bubrežne funkcije. Usled visoke cene ove vrste lečenja, ona je u mnogim zemljama nedovoljno dostupna, usled čega dolazi do smrtnog ishoda kod stotina hiljada pa i miliona obolelih od HBB.

U cilju snižavanja stopa morbiditeta i mortaliteta od HBB, ulažu se naporu u razvoj metoda koje bi omogućile rano otkrivanje HBB, čime bi bio moguć pravovremeni početak terapije, usporenje progresije bolesti ka terminalnom stadijumu, i snižavanje stope mortaliteta usled HBB.

Uromodulin, protein koji nastaje u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje i početnom segmentu uvijenog dela distalnog tubula, jedan je od potencijalnih biomarkera ranog bubrežnog oštećenja. Ovaj protein učestvuje u regulaciji transporta soli, zaštiti od infekcije urinarnog trakta i formiranja kamena u bubregu. Nedavna istraživanja

nagoveštavaju da koncentracija uromodulina u urinu i serumu može biti direktno povezana sa funkcijom bubrega. Na osnovu činjenice da je tubularna funkcija poremećena u ranoj fazi bolesti, čak i pre evidentne glomerularne disfunkcije, uromodulin može predstavljati obećavajući biomarker integriteta tubula odnosno rane bubrežne disfunkcije.

1.1. Hronična bubrežna bolest

Hronična bubrežna bolest uključuje heterogenu grupu poremećaja koji dovode do strukturnih i funkcionalnih promena na bubrezima (1). Bez obzira na inicijalni uzrok, HBB predstavlja globalni zdravstveni problem, zbog svog hroničnog i progresivnog toka, a naročito zbog visokog kardiovaskularnog komorbiditeta i smrtnosti (2).

1.1.1. Definicija i klasifikacija

Prema vodiču Nacionalne fondacije za bubreg SAD KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) HBB se definiše kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega koje traje duže od tri meseca i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) ispod $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (2).

Pritom, oštećenje strukture ili funkcije bubrega, podrazumeva ili prisustvo patološkog nalaza urina (mikroalbuminurija, proteinurija, eritrociturija, leukociturija, cilindurija), ili nepravilnosti otkrivene metodama vizualizacije (ultrazvuk, rentgen i dr.) odnosno patohistološkim pregledom.

Prema istom vodiču HBB deli se u pet stadijuma i to:

- Stadijum I Oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom JGF ≥ 90 ml/min/1,73m²
- Stadijum II Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF 60-89 ml/min/1,73m²
- Stadijum III Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF
 - IIIa JGF 45-59 ml/min/1,73m²
 - IIIb JGF 30-44 ml/min/1,73m²
- Stadijum IV Teško smanjenje JGF 15-29 ml/min/1,73m²
- Stadijum V Terminalna insuficijencija bubrega JGF < 15 ml/min/1,73m² (ili dijaliza)

Predložena klasifikacija dopunjena je određivanjem stadijuma bolesti prema tri nivoa albuminurije (A1, A2 i A3), pri čemu se svakom stadijumu HBB dodaje podkategorija prema odnosu albumina i kreatinina (mg/gm) ili (mg/mmol) u uzorku prvog jutarnjeg urina (3).

Tri nivoa albuminurije prema odnosu albumina i kreatinina (ACR) su:

- A1: ACR < 30 mg/gm (<3,4 mg/mmol)
- A2: ACR 30 - 299 mg/gm (3,4 - 34 mg/mmol)
- A3: ACR >300 mg/gm (>34 mg/mmol).

Prema vodiču Nacionalne fondacije za bubreg SAD KDOQI klasifikacija HBB je unapređena dodavanjem još jednog prognostičkog parametra, koji je u vezi sa opadanjem bubrežne funkcije (albuminurija). Međutim, postoje sumnje da primena ovog sistema

klasifikacije može dovesti do greške u smislu prekomernog dijagnostikovanja (lažno pozitivne dijagnoze), naročito u starijoj populaciji (2).

1.1.2. Epidemiologija

HBB predstavlja globalni zdravstveni problem. U 2017. godini u svetu je zabeleženo 697,5 miliona slučajeva HBB (u svim stadijumima), sa globalnom prevalencom od 9,1%. U istoj godini od posledica HBB širom sveta umrlo je 1,2 miliona ljudi (4). Rezultati novih studija pominju broj pacijenata obolelih od HBB od približno 850 miliona ljudi, odnosno preko 10% svetske populacije (5).

Prema dostupnim podacima ukupan broj pacijenata u svim stadijumima HBB u Srbiji u 2017. godini iznosio je 1 142 513, pri čemu je od posledica ove bolesti umrlo 2386 pacijenata (4).

Hronična bolest bubrega značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu od nezaraznih bolesti. Poslednjih godina beleži se stabilna vrednost prevalance HBB, mada se usled povećanja svetske populacije, povećava apsolutni broj pacijenata obolelih od HBB (5).

S druge strane, mortalitet usled HBB se povećava, a HBB je jedna od retkih nezaraznih bolesti kod koje se u poslednjih 20 godina na svetskom nivou beleži porast stope mortaliteta, koji iznosi preko 40% (5). Dok je 2013. godine HBB bila 19. uzrok po učestalosti uzrok smrti globalno, smatra se da će do 2040. godine HBB postati 5. najčešći uzrok smrti na globalnom nivou (6).

Važnost ovog oboljenja za društvo leži u činjenici da lečenje iziskuje značajna materijalna sredstva. Troškovi lečenja HBB porasli su 60-ih godina dvadesetog veka, kada su postale dostupne tehnike zamene bubrežne funkcije, što je omogućilo dugotrajno spasonosno lečenje za pacijente u terminalnom stadijumu HBB (7).

Broj pacijenata koji koriste terapiju zamene bubrežnih funkcija u svetu veći je od 2,5 miliona, a smatra se da će se broj do 2030. godine udvostručiti na 5,4 miliona. S druge strane u mnogim zemljama postoji nedostatak ovakve vrste terapije, te se procenjuje da se u svetu beleži između najmanje 2,5 miliona slučajeva prerane smrti kod odraslih usled nemogućnosti da se obezbedi ovakva vrsta terapije (8).

1.1.2. Faktori rizika za nastanak HBB

Rizik od nastanka HBB prema KDOQI vodiču povećan je u sledećim populacionim grupama:

- pacijenti oboleli od hipertenzije,
- pacijenti oboleli od dijabetesa,
- osobe starije od 60 godina
- osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom o bolestima bubrega.

Pored pomenutih grupa povećan rizik za nastanak HBB postoji i kod:

- pacijenata obolelih od multisistemskih bolesti,
- osoba koje koriste nefrotoksične lekove,

- osoba sa rizikom od nastanka opstruktivne nefropatije,
- pacijenata obolelih od drugih kardiovaskularnih bolesti (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca) (2).

Udeo pojedinih primarnih oboljenja kao uzroka nastanka HBB je u populaciji SAD prema Webster i saradnicima (9) je sledeći:

- Diabetes mellitus tip 2 (30% - 50%)
- Diabetes mellitus tip 1 (3,9%)
- Hipertenzija (27,2%)
- Primarni glomerulonefritis (8,2%)
- Hronični tubulointersticijalni nefritis (3,6%)
- Nasledne ili cistične bolesti (3,1%)
- Sekundarni glomerulonefritis ili vaskulitis (2,1%)
- Diskrazije plazma ćelija ili neoplazme (2,1%)
- Nefropatija u anemiji srpastih ćelija (manje od 1%).

Dominantni uzroci nastanka HBB su razlikuju se među regionima, međutim najveći broj bolesnika obolelih od HBB karakterišu pozitivni anamnestički podaci po pitanju prisustva dijabetesa i hipertenzije. Smatra se da je dijabetes uzrok 30–50% slučajeva HBB, pri čemu se procenjuje da će ovaj procenat povećati za gotovo 70% u zemljama sa visokim

BDP (bruto domaći proizvod), odnosno za 20% u zemljama sa niskim i srednjim BDP do 2030. godine (10, 11).

Takođe, prema podacima istraživanja iz 2017. godine potvrđuje se teza da dijabetes i hipertenzija predstavljaju najznačajnije faktore rizika za nastanak HBB. Povišena vrednost glikemije našte, visok krvni pritisak, visok ITM (indeks telesne mase), ishrana bogata solju i izloženost olovu učestvuju sa 57,6% (50,5 do 63,8), 43,2% (42,3 do 54,1), 26,6% (17,0 do 37,7), 9,5% (3,7 do 18,0) i 3,6% (2,3 do 5,1) u etiologiji HBB (4).

Uzroci nastanka HBB se mogu grupisati i prema “mestu” nastanka u jednu od sledeće tri kategorije: predrenalni (smanjen pritisak renalne perfuzije), renalni (patološke promene krvnih sudova, glomerula, tubulo-intersticijuma), postrenalni (opstruktivne promene).

Predrenalne bolesti

Predrenalne bolesti poput hronične srčane insuficijencije, ili ciroze jetre dovode do konstantno smanjene perfuzije bubrega, što povećava učestalost ponavljanih epizoda oštećenja tkiva bubrega, poput akutne tubularne nekroze, što konačno vodi gubitku bubrežne funkcije tokom vremena (12).

Renalni uzroci

Intrizička bolest bubrežnih krvnih sudova – najčešće hronično oboljenje bubrežnih krvnih sudova jeste nefroskleroza, koja uzrokuje hronično oštećenje krvnih sudova,

glomerula i tubulointersticijuma. Pored nefroskleroze, kao uzroci HBB pominju se i stenoza renalne arterije usled ateroskleroze, ili fibromišićna displazija. Ova oboljenja tokom dužeg vremenskog perioda dovode do ishemijske nefropatije, koju karakterišu glomeruloskleroza i tubulointersticijalna fibroza (13).

Intrizička bolest glomerula

Intrizičke bolesti glomerula po tipu nefritisa karakterisane su nefziološkim nalazom pri mikroskopskom pregledu urina, sa prisustvom eritrocitnih cilindara i dismorfičnih eritrocita, povremeno i prisustvom leukocita, i promenljivim stepenom proteinurije (14). U ovoj grupi oboljenja do HBB najčeće dovode post-streptokokni glomerulonefritis, infektivni endokarditis, shunt nefritis, IgA nefropatija, lupus nefritis, Goodpasture-ov sindrom, i vaskulitis (15).

Intrizičke bolesti po tipu nefrotskog oštećenja karakterisane su proteinurijom ($>3,5\text{g}/24\text{ h}$), sa nalazom pokoje ćelije ili cilindra pri mikroskopskom pregledu urina. Najčešća oboljenja su bolest minimalnih promena, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranski glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, diabetična nefropatija i amiloidoza.

Intrizičke tubularne i intersticijalne bolesti

Najčešći uzrok HBB od hroničnih tubulointersticijalnih bolesti jeste policistična bolest bubrega. Druga oboljenja iz ove grupe su nefrokalcinoza (usled hiperkalcemije i

hiperkalcijurije), sarkoidoza, Sjogrenov sindrom, refluksna nefropatija kod dece i mlađih osoba (16).

Postrenalni uzroci (opstruktivna nefropatija)

Uzroci hronične opstrukcije mogu biti oboljenja prostate, nefrolitijaza, ili tumorske promene u abdomenu ili karlici, koje vrše pritisak na uretere.

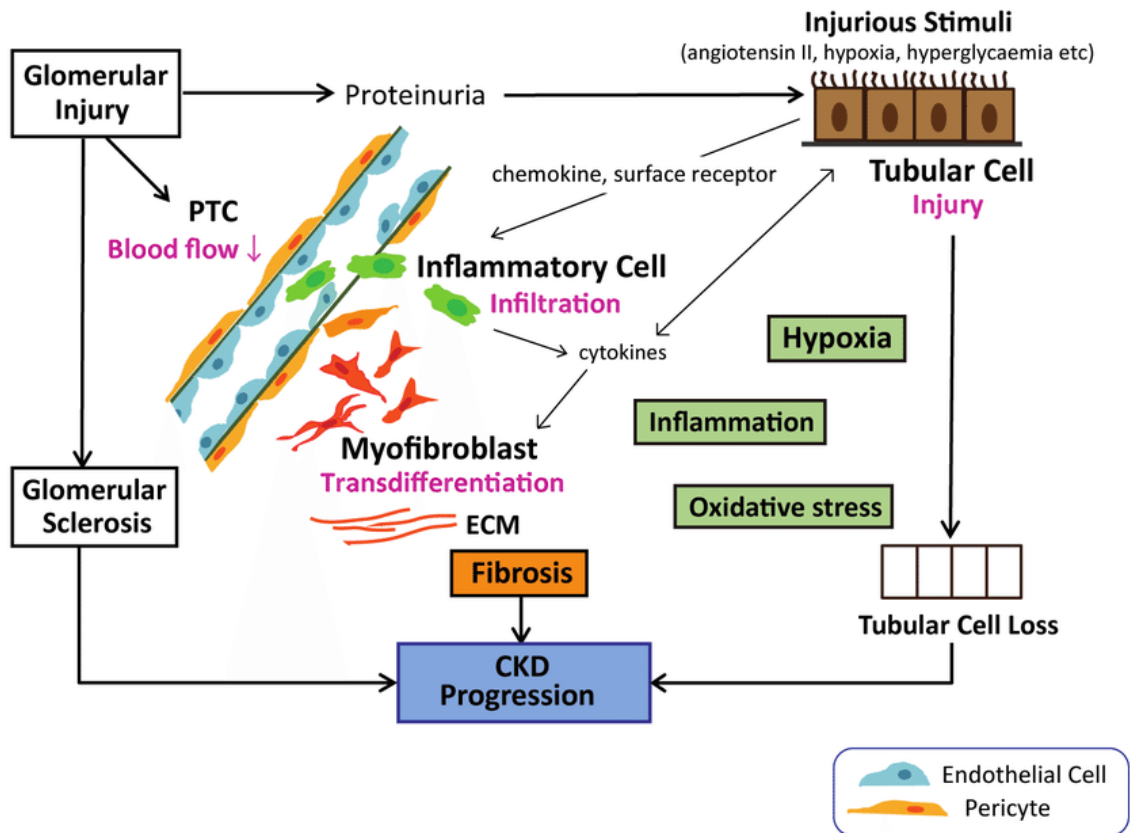
1.1.3. Patofiziologija

U patofiziološki mehanizam nastanka i progresiju hronične bubrežne bolesti uključeni su različiti mehanizmi bubrežnog oštećenja: inicijalni mehanizmi karakteristični za etiologiju osnovne bolesti i skup progresivnih mehanizama, uključujući hiperfiltraciju i hipertrofiju preostalih funkcionišućih nefrona.

Zdrav bubreg sadrži približno 1 milion nefrona, čija svakodnevna aktivnost doprinosi jačini glomerulske filtracije (JGF). U slučaju oštećenja funkcionalnog tkiva bubrega (bez obzira na etiologiju), bubreg poseduje sposobnost da održi JGF zbog činjenice da preostali zdravi nefroni pokazuju hiperfiltraciju i kompenzatornu hipertrofiju. Ova sposobnost bubrega da se prilagodi gubitku funkcionalnog tkiva za posledicu ima održanje fizioloških vrednosti klirensa plazme, te se povišeni nivo uree i kreatinina može izmeriti tek nakon pada JGF za 50%.

Hiperfiltracija i hipertrofija preostalih nefrona smatra se glavnim razlogom progresivne bubrežne disfunkcije. Povišeni glomerulski kapilarni pritisak može da ošteti kapilare, dovodeći u početku do sekundarne fokalne i segmentalne glomeruloskleroze, koja će na kraju dovesti do globalne glomeruloskleroze (17).

Patofiziološki mehanizmi nastanka HBB razlikuju se prema anatomskoj strukturi koja je zahvaćena patološkim procesom. Promene koje se mogu javiti u toku HBB, bez obzira na poreklo, mogu se podeliti u tri osnovne grupe: glomerulska skleroza, tubulo-intersticijska fibroza i vaskularna skleroza (Slika 1).



Slika 1. Šematski prikaz patofizioloških mehanizama nastanka HBB prema anatomskoj strukturi koja je zahvaćena patološkim procesom (Preuzeto iz: Yamaguchi i sar, 2015) (18)

1.1.3.1.Mehanizmi oštećenja glomerula

Oštećenje glomerula može nastati kao deo naslednih, ili stečenih bolesti.

Nasledni poremećaji učestvuju sa malim udelom u ukupnoj etiologiji oboljenja glomerula. U ovu grupu ubrajaju se Alportov sindrom, “thin membrane” sindrom, nokat-patela (nail-patella) sindrom, parcijalna lipodistrofija, i familijarni deficit lecitin-holesterol aciltransferaze.

Alportov sindrom (nasledni nefritis) smatra se prototipom naslednih bolesti glomerula. Obično se prenosi kao za X hromozom vezana dominantna osobina, pri čemu postoji mutacija COL4A5 gena, koji kodira sintezu $\alpha 5$ lanca tip IV kolagena. Ova mutacija dovodi do poremećaja u sintezi kolagena usled čega glomerulsku bazalnu membranu karakteriše nepravilna struktura, a kod pacijenta se beleži razvoj progresivne glomeruloskleroze i bubrežne insuficijencije (19).

Kod većine stečenih oboljenja glomerula u osnovi je oštećenje koje je posredovano aktivnošću imunskog sistema, ili je u pitanju metaboličko ili mehaničko oštećenje.

Glomerulske bolesti se mogu klasifikovati na različite načine, a ukoliko je kriterijum patološki ili patogenetski osnov, ova se oboljenja mogu podeliti u tri grupe:

A) neproliferativne bolesti

- oboljenja glomerula bez zapaljenja glomerula i depozicije imunoglobulina (bolest minimalnih promena, idiopatska fokalna i segmentalna glomeruloskleroza);

- oboljenja glomerula bez zapaljenja glomerula i sa depozicijom imunoglobulina u subepitelnom prostoru (npr. membranozna nefropatija).

Patogeneza oboljenja glomerula bez zapaljenja i depozicije imunoglobulina dovodi se u vezu sa podocitima. Ove ćelije uz endotelne ćelije glomerula i glomerulsku bazalnu membranu (GBM), čine strukturu filtracione barijere bubrega. Smanjivanje broja ili oštećenje ovih ćelija, javlja u ranoj fazi oštećenja bubrega, a klinički se manifestuje proteinurijom (sa ili bez nefrotskog sindroma), i bubrežnom insuficijencijom koja nastaje kao posledica glomeruloskleroze (20).

Podociti su ćelije sa vrlo kompleksnom strukturom i funkcijom. Ćelijska struktura podocita karakterisana je sa tri specifična segmenta: voluminozno telo ćelije, glavni procesusi (produžeci, trabekule) i ispreplitani stopalasti produžeci. Stopalasti produžeci se obmotavaju oko kapilara, a prilikom preplitanja ostavljaju proreze koji se nazivaju filtracioni prorez, ili filtraciona dijafragma, koja poput sita (na osnovu veličine molekula) sprečava prolazak proteina u primarnu mokraću tokom filtracije krvi. Na stopalastim produžecima postoje anionski proteini podokaliksini i podoplanin koji dodatno pomažu filtraciju putem negativnog naelektrisanja te predstavljaju vrstu „električnog“ sita za anionske fosforilisane proteine (20).

Podociti poseduju višestruku funkciju:

- 1) barijera za proteine,
- 2) strukturna potpora za kapilarni zid glomerula što pomaže očuvanju oblika glomerula,
- 3) protivsila visokom intraglomerulskom hidrostatskom pritisku,

- 4) sinteza i održavanje GBM,
- 5) proizvodnja i sekrecija VEGF (eng. Vascular endothelial growth factor – vaskularni endotelni faktor rasta) neophodnog za održavanje integriteta endotela (20).

Oštećenje svake od ovih funkcija koje nastane usled oštećenja podocita za posledicu ima pojavu proterinurije i moguće bubrežne insuficijencije.

Reakcija podocita na povredu, ili oštećenje manifestuje se skraćivanjem (do 70%) i proširivanjem (do 60%) nastavaka sa gubitkom filtracionih proreza i pojavom proteinurije. Promena broja podocita svojstvena je procesu starenja kao i oboljenjima bubrega. Broj podocita smanjuje se usled apoptoze, ili odvajanja podocita od GBM. Smanjivanje broja podocita dovodi se u vezu sa proteinurijom i glomerulosklerozom, a sreće se kako kod dijabetesnog tako i kod ne dijabetesnog oštećenja bubrega. Gubitkom podocita ogoljava se površina GBM, i dolazi do „ispupčavanja“ gubitkom potporne uloge podocita. Sledi proces adhezije parijetalnih ćelija sa formiranjem polumesečastih formacija i pojavom fokalne segmentalne glomeruloskleroze. Odvajanje podocita je drugi mehanizam smanjenja broja ovih ćelija. Sam proces nije do kraja razjašnjen, ali se smatra da poremećaji na nivou integrina ili distroglikana ($\alpha\beta 1$ integrin i α i β distroglikani), koji su zaduženi za pridržavanje podocita za GBM, mogu biti uzrok odvajanja podocita (20).

Smatra se da je apoptoza u tesnoj vezi sa proteinima filitracionog proreza poput CD2AP i nefrina čiji se nedostaci, ili poremećaji u strukturi manifestuju pojačanom apotozom podocita. Apoptozu podocita indukuju transformišući faktor rasta β (TGF- β), angiotenzin II i hiperglikemija.

S obzirom da su podociti terminalno diferencirane ćelije oni nisu u stanju da proliferišu, te je njihov gubitak trajan. Oštećenjem njihove funkcije dolazi do progresivnog oštećenja filtracione barijere, koje se klinički manifestuje kao nefrotska ili ne-nefrotska proteinurija, glomeruloskleroza, i konačno bubrežna insuficijencija (20).

B) proliferativne bolesti

- oboljenja glomerula sa depozicijom imunoglobulina što dovodi do povećanja broja (proliferacije) ćelija (proliferativni glomerulonefritisi poput lupus nefritisa, IgA nefropatije, anti-GBM, postinfektivni glomerulonefritis);
- oboljenja glomerula sa ozbiljnim oštećenjem glomerula i zapaljenjem, ali bez depozicije imunoglobulina (npr. pauci-imuni glomerulonefritis).

Imunoglobulini odnosno imunski kompleksi nastali u cirkulaciji, ili in situ dovode do aktivacije intrizičkih ćelija bubrega (preko Fc receptora i pokretanja kaskade komplementa), što posledično dovodi do aktivacije zapaljenskih ćelija (9, 21, 22).

Etiološki agensi često ostanu neotkriveni sa izuzecima poput β hemolitičkog streptokoka u poststreptokoknom glomerulonefritisu ili hepatitis C virusa u tip 1 krioglobulinemijskom membranoproliferativnom glomerulonefritisu (9, 21, 22).

Antitelima-posredovani glomerulonefritisi počinju reakcijom između cirkulišućih antitela i antigena glomerula (Goodpasture-ov sindrom), ili su u pitanju antigeni iz

cirkulacije koji ne pripadaju glomerulima, ali su se zadržali na glomerulima (poststreptokokni glomerulonefritis). Kod nekih oboljenja, poput krioglobulinemijskog glomerulonefritisa, imunski kompleksi su formirani u cirkulaciji i bivaju zadržani na glomerulima. Oboljenje bubrega posredovano autoantitelima protiv antigena citoplazme neutrofilnih leukocita (ANCA) je takođe primer oštećenja glomerula posredovanog antitelima, pri čemu se kod ovog oboljenja ne otkrivaju imunski kompleksi u glomerulima (9, 21, 22).

Proizvodi koji nastaju od aktiviranih zapaljenskih ćelija poput reaktivnih jedinjenja kiseonika, proteaza, citokina, hemokina i drugih medijatora zapaljenja od suštinskog su značaja u patogenezi (9, 21, 22).

Tačna lokalizacija imunskih kompleksa u velikoj meri utiče na odgovor organizma na nastalo oštećenje i kliničku manifestaciju oboljenja.

U slučaju da su imunski kompleksi lokalizovani u mezangijumu (IgA nefropatija, Henoch Schonlein purpura, lupus nefritis klase II, postinfektivni glomerulonefritis), subendotelu (lupus nefritis klase III, membranoproliferativni glomerulonefritis), ili duž GBM (anti-GBM bolest) endotelne ili mezangijalne ćelije se aktiviraju i oslobađaju medijatore, koji će dovesti do aktivacije cirkulišućih leukocita i trombocita. Citokini, lizozomalni enzimi, reaktivna kiseonična jedinjenja, komponente komplekta i druge supstance poreklom od leukocita, oštećuju vaskularni zid i filtracionu barijeru i privlače nove leukocite iz cirkulacije.

Kada se imunski kompleksi nalaze u subepitelijalnom prostoru (idiopatska membranozna nefropatija ili lupus nefritis klase V, postinfektivni glomerulonefritis) GBM sprečava kontakt između imunskog kompleksa i zapaljenskih ćelija iz cirkulacije, te dolazi do nefrotskog odgovora. Pored toga, medijatori zapaljenja koji nastaju u subepitelijalnom prostoru sprečeni su da difunduju retrogradno od epitelnog do endotelnog sloja i vaskularnog prostora snažanim tok tečnosti iz vaskularnog prostora u Bowman-ov prostor (9, 21, 22).

Aktivacija komplementa pri čemu nastaje C5-9 kompleks uzrok je oštećenja tkiva nakon depozicije imunskog kompleksa. Ovaj kompleks smatra se glavnim činiocem u oštećenju glomerula oslobađanjem hemotoksičnih komponenti C5a i C3a. Ćelije aktivisane C5-9 kompleksom oslobađaju hemokine i oksidativne proteaze, uz ushodnu regulaciju adhezionih molekula (9, 21, 22).

T-ćelije su takođe od značaja kao medijatori oštećenja glomerula i modulatori proizvodnje antitela koja oštećuju tkivo bubrega, naročito kod pauci-imunog glomerulonefritisa. Ove ćelije preko površinskih ćelijskih receptor/CD3 kompleksa stupaju u interakciju sa antigenima vezanim za molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti endotelnih, mezangijalnih i epitelnih glomerulskih ćelija. Aktivirane T ćelije oslobađaju citokine i druge medijatore zapaljenja, citotoksičnosti i fibrogeneze (9, 21, 22).

Od izuzetnog značaja u fibrogenezi glomerula su TGF- β i faktor rasta vezivnog tkiva, s obzirom da stimulišu glomerulske ćelije na proizvodnju ekstracelularnog matriksa dok istovremeno inhibišu tkivnih proteaza, pre svega metaloproteinaza matriksa, koje razgrađuju protein matriksa (9, 21, 22).

C) heterogena grupa oboljenja glomerula u sistemskim bolestima

Samostalno, ili zajedno sa imunološkim oštećenjima hemodinamske promene, metaboličke ili mehaničke povrede mogu dovesti do oštećenja glomerula.

Sistemska hipertenzija oštećuje glomerul kada autoregulatorni mehanizmi, koji štite bubrežno tkivo budu nadjačani visokim krvnim pritiskom. Tada dolazi do prenošenja visokog krvnog pritiska na glomerulsku filtracionu barijeru, pri čemu nastaje oštećenje glomerula i glomerulska hipertenzija. Hronična sistemska hipertenzija dovodi do promena na nivou tkiva bubrega poput vazokonstrikcije arteriola i njihove skleroze što za posledicu ima nastanak sekundarne skleroze, atrofije glomerula te tubulointersticijalne atrofije. Opisane promene na nivou krvnih sudova posredovane su aktivnošću različitih medijatora poput angiotenzina II, epidermalnog faktora rasta (EGF), trombocitnog faktora rasta (PDGF), faktor stimulacije kolonije (CSGF), TGF- β (21, 23).

Glomerularna hipertenzija smatra se adaptivnim mehanizamom funkcionalnog tkiva bubrega. Ona nastaje kada usled gubitka nefrona (bez obzira na uzrok) preostali nefroni pojačano rade, kako bi ostala očuvana jačina glomerulske filtracije. Stalna glomerulska hipertenzija izaziva glomerulokslerozu koja nastaje usled povećane proizvodnje mezangijalnog matriksa i nakupljanja ekstracelularnog matriksa. Ovaj patofiziološki proces posredovan je različitim medijatorima, sa dominantnom ulogom TGF- β , uz angiotenzin II, PDGF, CSGF i endotelin (21, 24).

Dijabetesna nefropatija

Patofiziološke promene koje se javljaju u dijabetesnoj nefropatiji uključuju glomerulsku hiperfiltraciju i hiperperfuziju, te hiperglikemiju (25).

Mehanizam nastanka glomerulske hiperfiltracije u dijabetesu nije u potpunosti razjašnjen. Jedno od mogućih objašnjenja jeste povećana reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima preko Na-glukoza kotransportera tip 2. Povećanom aktivnošću ovog kotransportera smanjuje se količina NaCl koji dospeva do maculae densae (26, 27). Posledično preko smanjivanja tubulo-glomerularnog feedback-a dolazi do dilatacije aferentne arteriole sa ciljem povećanja glomerulske perfuzije. Istovremeno dolazi do povećanja proizvodnje angiotenzina II i pojave vazokonstrukcije eferentne arteriole. Zbirni efekat ovih procesa jeste povišen intraglomerulski pritisak i glomerulska hiperfiltracija (26, 28).

Hiperglikemija je glavni patogenetski faktor u nastanku dijabetesne nefropatije. Prema Brownlee, hiperglikemija vodi povećanom intenzitetu glikolize što za posledicu ima ushodnu regulaciju četiri ciljna procesa: poliolski metabolički put, heksozaminski metabolički put, proizvodnju završnih produkata glikozilacije i aktivaciju protein kinaze (29).

Složenim procesima dolazi do promena u strukturi glomerula i tubula koji se manifestuju kao gubitak podocita, tubulointersticijelna fibroza, endotelna i epitelna mezenhimalna transformacija (25).

1.1.3.2. Tubulointersticijalno oštećenje

U patofiziologiji hronične bubrežne bolesti ravnopravno sa sklerozom glomerula stoji tubulointersticijalna fibroza. Smatra se takođe, da je stepen oštećenja tubulointersticijuma, koji čini više od 90% zapremine bubrega, čak i bolji pokazatelj dugoročnog oštećenja funkcije bubrega.

Tubulointersticijalna fibroza u svojoj osnovi sadrži čitav niz procesa koji se međusobno prepliću, a koji se sažeto mogu predstaviti na sledeći način:

- Infiltracija zapaljenskih ćelija (aktivacija rezidentnih i regrutovanje cirkulišućih ćelija zapaljenja)
- Povećanje broja fibroblasta u intersticijumu usled povećane proliferacije i usporene apoptoze rezidentnih ćelija, i regrutovanja nerezidentnih ćelija u tubulointersticijum
- Pojava miofibroblasta koji eksprimuju α -aktin glatkih mišića, a koji nastaju diferencijacijom i transdiferencijacijom rezidentnih fibroblasta i ćelija infiltrata
- Nakupljanje ekstracelularnog matriksa kao posledica povećane sinteze i usporene razgradnje usled inhibicije metaloproteinaza
- Atrofija tubula uzrokovana apoptozom, epitelno mezenhimalnom transdiferencijacijom, i proređivanjem peritubularnih kapilara (30).

Početno oštećenje/povreda (hipoksija, ishemija, infektivni agensi, lekovi, endogeni toksini itd.) dovodi do zapaljenskog odgovora koji prati sinteza i sekrecija medijatora

zapaljenske reakcije. Privučeni medijatorima zapaljenja leukociti iz cirkulacije migriraju u intersticijum.

Zapaljenski infiltrat u intersticijumu sastavljen je od monocita, makrofaga i limfocita. Od limfocita dominiraju T limfociti. CD4-pozitivni T limfociti i CD3 T limfociti koji nose receptore za hemokine CCR5 i CxCR3 se dovode u blisku vezu sa bubrežnom funkcijom. Ove ćelije, zajedno sa rezidentnim zapaljenskim ćelijama bubrega sekretuju profibrotičke citokine (angiotenzin II, TGF- β 1, faktor rasta vezivnog tkiva, PDGF, fibroblastni faktor rasta-2 (FGF-2), EGF, endotelin-1, mastocitnu triptazu) koji stimulišu transformaciju fibroblasta u miofibroblaste i time direktno utiču na proces bubrežne fibrogeneze (9, 21, 22).

Pod dejstvom sekretovanih citokina (pre svih PDGF i bFGF-2), fibroblasti ekspimiraju α -aktin glatkih mišića, menjaju svoj fenotip i prelaze iz fibroblasta u miofibroblaste.

Epitelno-mezenhimalna transformacija naziv je za proces fenotipske konverzije epitelnih u mezenhimalne ćelije. Prema dosadašnjim saznanjima TGF- β 1 se smatra najpotentnijim induktorom epitelno-mezenhimalne transformacije. Hipoksija takođe stimuliše ovaj proces, u čemu posreduje hipoksijom indukovan faktor-1, čija je ekspresija u korelaciji sa stepenom tubulointersticijalnog oštećenja. Usled hipoksije stimulisana je produkcija kolagena u intersticijumu uz inhibiciju razgradnje matriksa. Hipoksija takođe stimuliše tranziciju u miofibroblastni fenotip, a pri dužem trajanju hipoksije dolazi do oštećenja mitohondrija i apoptoze sa gubitkom ćelija tubula (31).

Proteinurija izaziva oštećenje tubulointercicijuma pri čemu postoji nekoliko mehanizama u osnovi ovog oštećenja. Direktno toksično delovanje na tubule posledica je prekomerne reapsorpcije proteina u proksimalnom tubulu. Kada povećana reapsorpcija proteina nadmaši kapacitet lizozoma za njihovu razgradnju, dolazi od ruptore lizozoma i direktnog toksičnog oštećenja tubula. Proteinurija takođe stimuliše stvaranje i sekreciju hemokina poput monocit hemotraktant proteina-1 i hemokin C-C liganda 5, i ekspresiju fraktalkina – hemokina kojem se pripisuje stimulacija adhezije mononukleara. Dodatni mehanizam kojim proteinurija dovodi do oštećenja tubulointercicijuma moguće jeste i stimulacija sekrecije TGF- β i adhezije ćelija posredovane lučenjem intercelularnog adhezionog molekula-1 i vaskularnog adhezionog molekula-1 (32).

1.1.4. Dijagnostičke procedure kod HBB

S obzirom na broj pacijenata koji boluje od HBB, prateće komplikacije i teret koji ovo oboljenje predstavlja sistemima zdravstvene zaštite širom sveta, preporučuje se kontinuirano ulaganje napora u cilju otkrivanja bolesti bubrega u ranim stadijumima i pravovremeno preduzimanje mera za usporavanje progresije bolesti i bubrežne insuficijencije (9, 33, 34).

Prema nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za prevenciju, dijagnostikovanje i lečenje hronične bolesti bubrega, kod svih korisnika zdravstvene zaštite, koji se radi pružanja zdravstvenih usluga obrate izabranom lekaru, potrebno je utvrditi prisustvo/odsustvo faktora rizika za nastanak HBB poput: dijabetesa, hipertenzije, starosti

preko 60 godina, multisistemskih bolesti, korišćenja nefrotoksičnih lekova, porodične anamneze o bubrežnim bolestima, postojanja rizika za opstruktivnu nefropatiju, kardiovaskularnih bolesti (11).

Pacijente kod kojih se utvrdi postojanje faktora rizika za nastanak HBB potrebno je podvrgnuti daljem ispitivanju radi određivanja nivoa markera oštećenja bubrega, što u inicijalnoj obradi podrazumeva: pregled urina test trakama, procenjivanje vrednosti JGF na osnovu nivoa kreatitina u serumu i merenje krvnog pritiska (11).

1.1.4.1. Pregled urina

Početni pregled urina vrši se test trakama radi utvrđivanja prisustva proteina, glukoze, krvi, leukocita i albuminurije. Ukoliko je nalaz patološki potrebno je izvršiti dodatne analize primenom drugih metoda.

1.1.4.1.1. Određivanje albuminurije

Povećano izlučivanje albumina u urinu se smatra ranim znakom bolesti bubrega kod pacijenata obolelih od dijabetesa i hipertenzije. Međutim, albuminurija se javlja kod svih oboljenja koja karakteriše povećana propustljivost glomerulske membrane. Povećano prisustvo albumina u urinu predstavlja i faktor rizika za progresiju oboljenja bubrega. Isto tako albuminurija se smatra i značajnim faktorom rizika za obolevanje i smrtni ishod kod oboljenja kardiovaskularnog sistema (2, 35, 36).

Granična vrednost između fizioloških i patoloških vrednosti količine albumina izlučenih u urinu, prema većini izvora, iznosi >30 mg/24 sata. S obzirom da je prikupljanje 24-časovnog urina zahtevno, validna alternativa jeste određivanje količine albumina u bilo kom uzorku urina, pri čemu se albuminurija izražava količnikom vrednosti urinarnih koncentracija albumina i kreatinina (granična vrednost 3,4 mg/ mmol kreatinina) (2, 37).

Prema količini albumina izlučenog u urinu tokom 24 sata albuminurija se klasifikuje u tri jasno određena stepena:

- A1 – fiziološka <30 mg/dan,
- A2 – visoka 30-300 mg/dan
- A3 – veoma visoka >300 mg/dan

1.1.4.1.2. Određivanje proteinurije

Ukoliko se inicijalnom procenom test trakom utvrdi prisustvo proteina u urinu ($\geq 1+$) pristupa se preciznijem određivanju izlučene količine upotrebom biohemijskih metoda. Za utvrđivanje proteinurije se najčešće koristi uzorak prvog jutarnjeg urina, mada može da se koristi i bilo koji drugi uzorak urina. Količina proteina izlučenih u urinu izražava se kao količnik urinarne koncentracije proteina i koncentracije kreatinina (mg/mg kreatinina ili mg/mmol kreatinina). Granične vrednosti proteinurije su 0,2 mg/mg kreatinina, odnosno 22 mg/mmol kreatinina. Perzistentna proteinurija označava prisustvo proteina u urinu u ≥ 2 uzorka urina u periodu 1-2 nedelje, i zahteva detaljnije ispitivanje s obzirom da najčešće ukazuje na prisustvo oboljenja bubrega (11).

Prema KDIGO vodiču određivanje albuminurije je specifičniji i senzitivniji pokazatelj promena u propustljivosti glomerularne membrane u poređenju sa određivanjem ukupnih proteina u urinu (2). Rezultati studija Nord-Trøndelag Health Study [HUNT 2] i Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease [PREVEND] ukazuju da postoji snažna povezanost povećane albuminurije i ishoda HBB (38-40). Postoje takođe dokazi da je određivanje albuminurije u poređenju sa određivanjem proteinurije senzitivniji test u otkrivanju patoloških promena glomerula kod sistemskih bolesti poput dijabetesa, hipertenzije i sistemske skleroze (41-43).

1.1.4.1.3. Pregled sedimenta urina

Mikroskopski pregled sedimenta urina je koristan dijagnostički alat u procesu otkrivanja bolesti bubrega. Ovim pregledom moguće je pored prisustva eritrocita i leukocita utvrditi i prisustvo cilindara, tubulskih i drugih epitelnih ćelija, kristala, gljivica, parazita. Pored toga moguće je opisati i izgled eritrocita, što sve zajedno koristi u postavljanju dijagnoze bolesti bubrega (2, 44, 45).

Fiziološki nalaz kod mikroskopskog pregleda sedimenta urina podrazumeva:

- ≤ 5 leukocita i ≤ 2 eritrocita - jedno vidno polje pri velikom uveličanju
- 1 cilindar na 10 do 20 vidnih polja pri malom uveličanju
- Odsustvo kristala i tubulskih epitelnih ćelija.

Dok elementi poput ćelija, cilindara, kristala i mikroorganizama mogu da se nađu u sedimentu urina kod raznih oboljenja bubrega i urinarnog trakta, nalaz ćelija tubula, eriterocitnih i leukocitnih cilindara, granuliranih i voštanih cilindara, i veliki broj dismorfičnih eritrocita ukazuju na oštećenje bubrega. Tako se nalaz mikroskopske

hematurije sa izmenjenom morfologijom eritrocita sreće kod oboljenja glomerulske bazalne membrane, eritrocitni cilindri kod proliferativnog glomerulonefritisa, leukocitni cilindri kod pijelonefritisa ili intersticijalnog nefritisa, masni cilindri kod oboljenja sa proteinurijom, dok se granulirani cilindri i ćelije tubularnog epitela mogu naći kod mnogih oboljenja parenhima bubrega (2).

1.1.4.2. Određivanje ekskretorne funkcije bubrega

Najpouzdanijim načinom određivanja funkcije bubrega smatra se određivanje JGF, pri čemu na izmerenu vrednost JGF utiču starosna dob, pol pacijenta te količina proteina unetih hranom.

S obzirom na nemogućnost direktnog merenja JGF, određivanje JGF se vrši indirektno na osnovu određivanja koncentracija u urinu i serumu različitih supstanci endogenog i egzogenog porekla. Da bi mogle da imaju upotrebnu vrednost u određivanju JGF, ove supstance obavezno treba da poseduju sledeća svojstva: fiziološki su inertne, ne vezuju se za proteine, slobodno se filtriraju, u renalnim tubulima ne postoji reapsorpcija, sekrecija, sinteza ili metabolisanje ovih supstanci.

U procesu određivanja JGF koriste se sledeće supstance:

- endogene – kreatinin, cistatin C
- egzogene – inulin, ^{51}Cr Etilenediamintetrasirćetna kiselina (^{51}Cr -EDTA), ^{125}I -iotalamat, ioheksol, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilen triamin pentasirćetna kiselina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)

1.1.4.2.1. Supstance endogenog porekla

U svakodnevnoj rutinskoj laboratorijskoj praksi JGF se najčešće određuje merenjem serumskih koncentracija kreatinina, ili određivanjem endogenog klirensa kreatinina. Iako je metod određivanja ovog markera jeftin i lak za izvođenje, njega karakterišu određeni nedostaci. Tako se kod unosa većih količina mesa i mesnih prerađevina može očekivati porast serumskih koncentracija kreatinina, dok se kod malnutricije i slabe fizičke aktivnosti smanjuje mišićna masa i uočavaju niže serumske koncentracije kreatinina (46, 47). Takođe manji deo kreatinina izlučuje se u urin aktivnom sekrecijom, dok se u slučaju oboljenja bubrega intezitet aktivne sekrecije povećava (48). Kod pacijenata sa uznapredovalim oboljenjem bubrega sreće se i ekstrarenalni (intestinalni) klirens kreatinina (49). Ovaj marker karakteriše i činjenica da relativno kasno tokom bubrežne insuficijencije dolazi do porasta nivoa kreatinina u serumu, budući da se koncentracije zadržavaju u fiziološkim granicama sve dok se ne izgubi polovina funkcionalnih nefrona, odnosno polovina bubrežne funkcije (2). S druge strane, kada bubrežna insuficijencija postane manifestna dolazi do naglog porasta serumskih koncentracija kreatinina, pri čemu je porast koncentracija nesrazmerna smanjivanju klirensa kreatinina (50).

U cilju prevazilaženja nedostataka kreatinina kao endogenog markera u proceni JGF, razvijen je veći broj prediktivnih jednačina za izračunavanje klirensa kreatinina, sa ciljem da kreatinin učine pouzdanijim pokazateljem JGF.

Najstarija formula je Cockcroft-Gault-ova formula koja je razvijena 1973. godine na osnovu podataka dobijenih merenjem klirensa kreatinina u populaciji od približno 1250 muškaraca, kod kojih su se vrednosti klirensa nalazile u rasponu od 30-130 mL/min (51). Ovom jednačinom moguće je izračunati vrednost klirensa kreatinina (mL/min) na osnovu vrednosti koncentracije kreatinina u serumu, telesne mase i godina starosti pacijenta. Nedostatak ove formule jeste između ostalog i činjenica da klirens kreatinina nije korigovan na površinu tela pacijenta, čineći je manje preciznom kod gojaznih osoba, a preciznost je smanjena i kod osoba starije životne dobi. Takođe primenom ove formule, zbog tubularne sekrecije kreatinina, izračunate vrednosti precenjuju JGF (52).

Cockcroft-Gault Formula

Muškarci

$JGF \text{ (ml/min)} = [140 - \text{godine života}] \times TM(\text{kg}) \times \text{koncentracija kreatinina u serumu}$
 $(\mu\text{mol/l}) \times 0,8136$

Žene

$JGF \text{ (ml/min)} = JGF \text{ (ml/min) muškarci} \times 0,85$

Nedostatak Cockcroft-Gault Formule, koji podrazumeva da se prilikom izračunavanja vrednosti JGF u obzir ne uzima površina tela ispitanika, prevaziđen je

jednačinom generisanom iz MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) studije (53). Ovom formulom vrednost JGF se iskazuje prilagođena na površinu tela od $1,73\text{m}^2$. MDRD formula kreirana je na osnovu podataka o klirensu iotalamata prikupljenih na uzorku od približno 1650 pacijenata (odraslih osoba), a naknadno je potvrđena studiji u AASK (African American Study of Kidney Disease) studiji koja je izvedena na približno 1780 ispitanika (54).

Izmerena koncentracija kreatinina u serumu unosi se sledeću formulu:

Muškarci

MDRD formula JGF ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) = $186 \times ([\text{koncentracija kreatinina u serumu } (\mu\text{mol/l})/88,4]^{-1,154}) \times \text{godine starosti}^{-0,203}$

Žene

MDRD formula JGF ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) = MDRD formula JGF ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) muškarci $\times 0,742$

Nedostatak ove formule jeste da njena preciznost opada kod pacijenata kod kojih je JGF iznad $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, što za posledicu može da ima neadekvatnu dijagnozu (stadijum HBB) i lečenje kod pacijenata sa umerenim stepenom oštećenja bubrežne funkcije (55, 56).

Obe prediktivne jednačine za preračunavanje JGF pokazuju nedostatke u populaciji pacijenata obolelih od dijabetesa. Kod pacijenata kod kojih se vrednost JGF nalazi u

fiziološkom ili suprafiziološkom(hiperfiltracionom) opsegu vrednost procenjene JGF je potcenjena primenom kako MDRD (10–40%) tako i CG formule (57-59).

Na osnovu podataka prikupljenih od preko 8200 ispitanika u 10 kliničkih studija i validiranih kod gotovo 3900 ispitanika u 16 kliničkih studija, sa ciljem da se prevaziđu ograničenja MDRD formule u populaciji pacijenata sa JGF >60 mL/min/1.73m², izvedena je Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) jednačina koja sadrži promenjive iz MDRD formule (60, 61). Prema studiji Stevens i saradnici, CKD-EPI jednačina pokazala se preciznijom od MDRD formule u proceni JGF kod pacijenata kod kojih JGF iznosi 60 ili iznad 60 mL/min/1,73 m² (61).

CKD-EPI formula za izračunavanje JGF takođe u obzir uzima koncentraciju kreatinina u serumu, koja se unosi u sledeću jednačinu (60):

EPI formula JGF = a x [kreatinin (μmol/l)/ b]^c x 0,993 godine

a: bela rasa: žene = 144, muškarci = 141 crna rasa: žene = 166, muškarci = 163

b: žene = 62, muškarci = 80

c: žene: kreatinin < 62 μmol/l = -0,329; kreatinin > 62 μmol/l = -1,209 muškarci: kreatinin < 80 μmol/l = -0,411; kreatinin > 80 μmol/l = -1,209

CKD-EPI formula za izračunavanje JGF, iako superiornija u odnosu na MDRD formulu kod pacijenata sa JGF 60 ili iznad 60 mL/min/1,73 m², pokazuje kao i MDRD formula nedostatke kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2. Kod ovih pacijenata izračunavanjem se dobijaju vrednosti JGF niže od stvarnih. Preciznost formula u populaciji

pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 2 iznosi 67% za CKD-EPI, odnosno 64% za MDRD formulu (62).

Određivanje jačine glomerulske filtracije merenjem koncentracije kreatinina u serumu dugo vremena je smatrano dovoljnim pokazateljem funkcije bubrega. Međutim danas se sve češće preporučuje određivanje nivoa cistatina C u serumu, koji se smatra pouzdanijim endogenim markerom funkcije bubrega u odnosu na kreatinin u serumu (63, 64).

Cistatin C je neglikozilirani protein molekulске mase 13,3kDa koji se konstantnom brzinom proizvodi u svim ćelijama koje poseduju jedro. Iz cirkulacije se slobodno filtrira u glomerulima i skoro u potpunosti eliminiše putem glomerularne filtracije. U slučaju da ne postoji značajnije oštećenje bubrežnih tubula, cistatin C se u potpunosti metaboliše u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula (57). Dodatne prednosti upotrebe koncentracije cistatina C u odnosu na koncentraciju kreatinina su između ostalog izostanak uticaja starosne dobi, pola, mišićne mase i načina ishrane pacijenta na koncentracije cistatina C (65). Sve pomenute osobine čine ga pogodnim endogenim markerom bubrežne funkcije (64, 66).

U studiji Lemoine i sar, formule za izračunavanje JGF zasnovane na određivanju nivoa cistatina C pokazale su se superiornijim u odnosu na formule zasnovane na nivou kreatinina kod gojaznih pacijenata sa HBB naročito kada ITM prelazi vrednost 35, a posebno kod gojaznih žena (67).

Prema nacionalnom vodiču R Srbije za određivanje JGF na bazi koncentracije cistatina u serumu koriste se sledeće formule:

- nivo cistatina C određen PENIA metodom (68): $JGF \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 80,35 \times [1/\text{koncentracija cistatina C (mg/l)}] - 4,32$
- nivo cistatina C određen Petia metodom (69): $JGF \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 84,69 \times [\text{koncentracija cistatina C (mg/l)}] - 1,680 \times [1,384 \text{ za decu } < 14 \text{ godina}]$

Određivanje jačine glomerulske filtracije u pedijatrijskoj populaciji

Za potrebe procenjivanja JGF u pedijatrijskoj populaciji koristi se Schwartz-ova formula (k-konstanta; PCr – koncentracija kreatinina u plazmi (mg/dL); L – dužina tela (cm))

$$JGF = (k \times L) / PCr$$

Vrednosti konstante k razlikuju se među pacijentima različitog uzrasta i iznose:

- $k = 0,4$ prevremeno rođena novorođenčad
- $k = 0,45$ ročna novorođenčad
- $k = 0,55$ deca starosti 2-12 godina i adolescentkinje
- $k = 0,7$ adolescenti (Schwartz i Furth; 2007)

Zbog mogućnosti precenjivanja JGF, najčešće usled različitih metoda za određivanje nivoa kreatinina, Schwartz i saradnici su predložili noviju verziju formule koja uključuje nivo cistatina C (70).

Određivanje jačine glomerulske filtracije u gerijatrijskoj populaciji

Za određivanje JGF u gerijatrijskoj populaciji za što tačniji prikaz bubrežne funkcije preporučuje se upotreba formule koje u obzir uzimaju starost pacijenta, MDRD. Za razliku od drugih formula koje se oslanjaju samo na nivo kreatinina u plazmi i koje precenjuju JGF u gerijatrijskoj populaciji, upotrebom MDRD formule dobija se najprecizniji uvid u funkcionalni kapacitet bubrega (2).

1.1.4.2.2. Supstance egzogenog porekla

Do sada se najpouzdanijom i najpreciznijom metodom za određivanje bubrežne funkcije pokazala procena JGF zasnovana na merenju klirensa supstanci egzogenog porekla poput inulina i radioobeđenih jedinjenja.

INULIN

Inulin je polimer fruktoze sa poluprečnikom molekula od 1,5nm i molekulskom masom od približno 5200. Ova supstanca smatra se idealnim markerom i zlatnim standardom za merenje JGF. U procesu određivanja JGF inulin se nakon primene početne doze primenjuje kontinuiranom infuzijom radi postizanja stacionarnog stanja u krvi, nakon čega se pristupa uzorkovanju plazme i urina u jasno definisanim vremenskim intervalima. Iako inulin poseduje sve osobine idealnog markera bubrežne funkcije, određivanje JGF pomoću klirensa inulina je skup metod za čije izvođenje je potrebna posebna oprema zbog čega se ovaj metod ne koristi u rutinskoj kliničkoj praksi (71).

RADIOOBELEŽENA JEDINJENJA

Plazmatski klirens ^{51}Cr Etilenediamintetrasirćetne kiseline (^{51}Cr -EDTA), opisan je od strane Garnett i saradnika 1967. godine (72). U pitanju je molekul male molekulske mase (292 Da), koji se izuzetno slabo vezuje za proteine plazme, a plazmatski klirens ^{51}Cr -EDTA je u dobroj korelaciji sa klirensom inulina (72). Klirens ^{51}Cr -EDTA u odličnoj korelaciji je i sa klirensom ioheksola (73). Pri upotrebi kako u populaciji zdravih tako i u populaciji pacijenata kod kojih postoji oštećenje bubrežne funkcije, ovaj marker pokazuje izuzetno dobru reproducibilnost. Nedostatak koji ga čini neprikladnim za svakodnevnu upotrebu jeste potreba za specifičnom opremom za izvođenje ovog metoda (74).

Iotalamat Na sa molekulskom masom od 636 Da, koristi se kao radioobeleženi ^{125}I -iotalamat. Ovaj marker karakteriše dobra korelacija sa klirensom inulina, a merenje nivoa u plazmi i urinu relativno jednostavno se izvodi. Međutim, smatra se da se iotalamat vezuje za protein plazme, a postoji i aktivna tubularna sekrecija (20% njegove količine u urinu) i moguća tubularna reapsorpcija (75). Klinička primena ^{125}I -iotalamata ograničena je visokom cenom same supstance, relativno zahtevnom opremom potrebnom za izvođenje ove metode i činjenicom da sadrži jod koji može dovesti do alergijske reakcije (76).

Klirens ioheksola smatra se preciznijim metodom za procenjivanje JGF u poređenju sa iotalamatom (77). Ioheksol se eliminiše isključivo glomerulskom filtracijom, uz minimalno vezivanje za proteine plazme (manje od 2%) (78, 79). Značajna prednost primene ioheksola u određivanju JGF ogleda se u činjenici da se klirens može odrediti

uzimanjem samo jednog uzorka krvi, u poređenju sa multiplim uzorkovanjem kod primene iotalamata (80).

Određivanje klirensa $^{99}\text{Tc-DTPA}$ (dietilen triamin pentaacetat) je u poređenju sa upotrebom drugih radionuklida, najčešće korišćena metoda procene JGF u svakodnevnoj kliničkoj praksi. To je helatno jedinjenje redukovano kalajem ($^{99}\text{Tc-Sn-DTPA}$), zadovoljavajuće stabilnosti. Nakon intravenske aplikacije, vezuje se za proteine plazme u veoma niskom procentu (2-6%). Putem tubula se DTPA ne sekretuje i ne resorbuje. Eliminise se iz krvi isključivo putem glomerulske filtracije, te stoga brzina njegove eliminacije iz krvi zavisi samo od brzine produkcije mokraće i brzine proticanja mokraće kroz lumen tubula. Ovaj metod karakterišu niska cena koštanja, jednostavnost izvođenja, dobra korelacija sa klirensom inulina kao i niska doza zračenja kojoj je pacijent izložen tokom izvođenja ovog metoda (81).

U svakodnevnoj praksi se veoma često koristi i metoda klirensa ^{131}I orto jod hipurata (^{131}I hipuran), za procenu efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) kao pokazatelja onog dela bubrežnog protoka plazme koji iriguje sekretorno aktivne strukture bubrega (82). Hipuran je supstanca veoma slične biokinetike kao paraaminohipurna kiselina. Nakon intravenske aplikacije, 80% se izlučuje aktivnom tubulskom sekrecijom, a 20% glomerulskom filtracijom. Ekstrakciona sposobnost bubrega za hipuran se prema različitim autorima kreće od 0,84 do 0,94 (82).

1.2. Biomarkeri bubrežne funkcije

Zastupljenost HBB, visoke stope morbiditeta i mortaliteta kao i visoka zastupljenost kardiovaskularnih bolesti, za koje se smatra da HBB predstavlja faktor rizika, čine da je HBB oboljenje od velikog javnozdravstvenog i ekonomskog značaja.

S obzirom da kod velikog broja pacijenata HBB karakteriše asimptomatski tok, ili pojava nespecifičnih simptoma, postavljanje pravovremene dijagnoze izuzetno je otežano. Postojeći klinički protokoli koji se koriste u dijagnostičkom procesu podrazumevaju procenu bubrežne funkcije na osnovu određivanja JGF, koncentracija kreatinina i cistatina C u serumu kao i prisustva albumina u urinu.

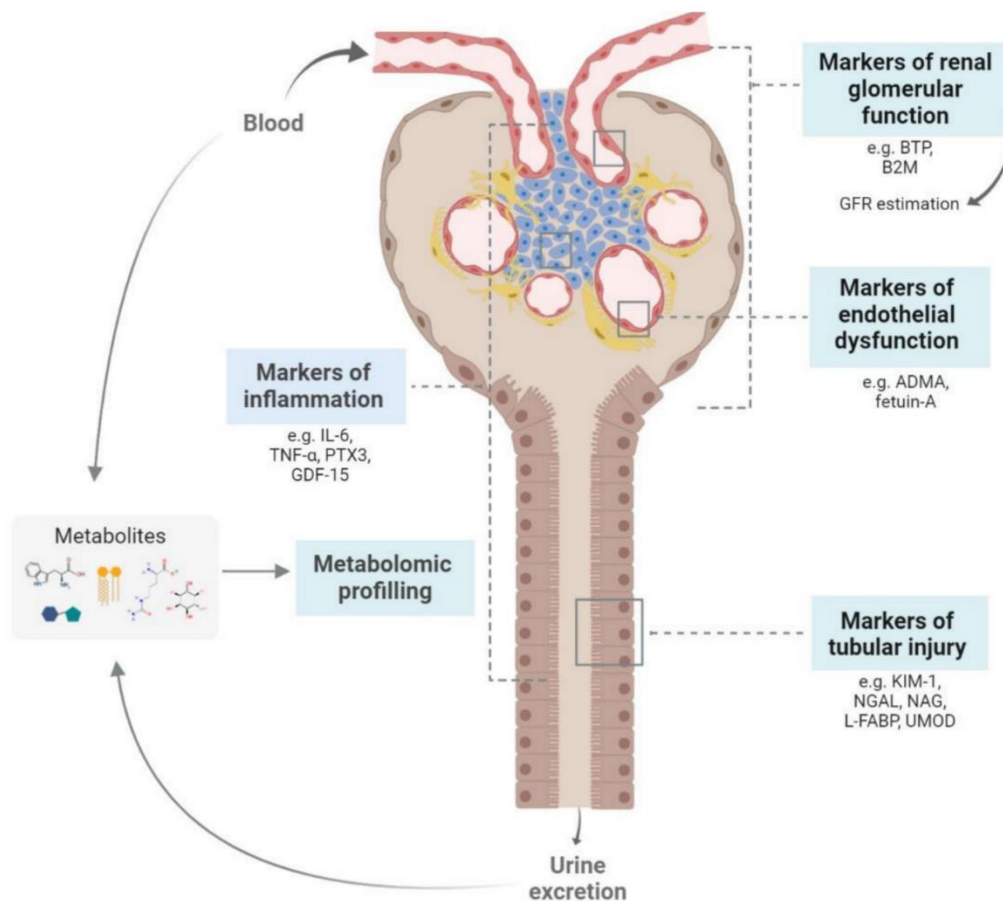
Procena JGF, umesto direktnog merenja, na osnovu izmerenih koncentracija kreatinina i cistatina C je svakodnevno korišćen, ali neprecizan metod zbog nelinearnog odnosa koncentracija kreatinina i cistatina C sa vrednošću JGF (83). S druge strane porast serumskih vrednosti kreatinina uočljiv je kada je izgubljena funkcija približno polovine parenhima bubrega (83, 84).

Albuminurija, koja je takođe jedan od svakodnevno korišćenih parametara u proceni bubrežne funkcije, donosi prednost u odnosu na nivo kreatinina u serumu s obzirom da se javlja pre manifestnog smanjenja JGF. Međutim prisustvo albumina u urinu može da izostane kod pacijenata sa tubulointersticijalnim bolestima, kao i bubrežnom bolešću uzrokovanom hipertenzijom, dok se kod gotovo trećine pacijenata sa bubrežnom bolešću uzrokovanom dijabetesom sreću fiziološke vrednosti koncentracije albumina u urinu (85, 86).

Sa ciljem prevazilaženja ograničenja pomenutih biomarkera sproveden je velik broj studija u kojima su identifikovani alternativni biomarkeri bubrežne funkcije, pomoću kojih

bi potencijalno bilo moguće postavljanje dijagnoze HBB u početnim fazama. Na taj način bilo bi omogućeno započeti pravovremenu terapiju, usporiti tok bolesti i sprečiti, ili odložiti pojavu komplikacija HBB (87).

Bez obzira na uzrok nastanka HBB, kod pacijenata tokom trajanja bolesti dolazi do strukturnih i funkcionalnih promena koje za posledicu mogu da imaju oštećenje glomerula, tubulointersticijalno oštećenje i oštećenje krvnih sudova (88). Stoga se i biomarkeri vrlo često grupišu spram strukture na čije oštećenje ukazuju (Slika 2).



Slika 2. Šematski prikaz biomarkera oštećenja tkiva bubrega prema anatomskoj strukturi koja je zahvaćena patološkim procesom (Preuzeto iz: Lousa i sar, 2020) (89)

1.2.1. Markeri glomerularnog oštećenja

Broj do sada ispitivanih markera glomerularnog oštećenja prelazi 20, a neki od najiscrpnije ispitivanih u kliničkim studijama su dendrin, nefrin, podocin, podokaliksin i imunoglobulin G (Tabela 1).

Tabela 1. Markeri glomerularnog oštećenja

Marker	Ref.
Dendrin	86-90
Nefrin	91,92
Podocin	93-96
Podokaliksin	97-100
Imunoglobulin G	101-103

Dendrin predstavlja protein prvobitno izlovan iz mozga pacova, za koji je utvrđeno da se može naći i u tkivu bubrega. Ovaj protein ulazi u sastav podocita, čineći deo filtracionog proreza/filtracione dijafragme (90-92). U slučaju oštećenja glomerula dolazi do migracije dendrina s membrane ka jedru podocita, što deluje kao promotor apoptoze, te se ovakvo pomeranje dendrina u glomerulskim bolestima bubrega može prepoznati kao biomarker bolesti (93, 94).

Nefrin je takođe protein (transmembranski) eksprimiran u podocitima, koji je od vrlo visokog značaja u održavanju strukture i funkcije filtracione barijere, pri čemu je osnovna funkcija nefrina sprečavanje prolaska proteina kroz glomerulsku membranu. U

slučaju oštećenja podocita u čitavom nizu glomerulopatija dolazi do pojave nefrina u urinu (95). U slučaju dijabetesne nefropatije utvrđeno je da je nefrin u urinu senzitivniji biomarker u poređenju sa albuminurijom, s obzirom na činjenicu da se prisustvo nefrina u urinu sreće kod približno polovine pacijenata obolelih od dijabetesa kod kojih postoji normoalbuminurija u ranim fazama bolesti. Stoga otkrivanje prisustva nefrina u urinu omogućuje ranije otkrivanje ovog oboljenja (96).

Još jedan od membranskih proteina koji učestvuje u građi glomerulskog filtracionog proreza/filtracione dijafragme je podocin. Ovaj protein se dovodi u vezu sa ćelijskom signalizacijom posredovanom nefrinom i učestvuje u održavanju strukture i funkcije podocita (97). Mutacije podocina ili njegov potpuni nedostatak u vezi su sa čitavim nizom oboljenja glomerula, a poput nefrina, i prisustvo podocina u urinu se smatra potencijalnim ranim biomarkerom dijabetesne nefropatije (98-100).

Podokaliksina je transmembranski protein iz porodice CD34 proteina, koji je kao i prethodno pomenuti proteini eksprimiran na podocitima i čini deo filtracionog proreza/filtracione dijafragme (101, 102). Preliminarni dokazi upućuju na potencijal ovog proteina da bude smatran biomarkerom oštećenja bubrega. Utvrđeno je da je ekspresija mRNK urinarnog podokaliksina u korelaciji sa standardnim biomarkerima bubrežne funkcije koji se koriste u svakodnevnoj praksi poput serumske koncentracije kreatinina i albuminurije (103, 104). Poput nefrina, kod pacijenata obolelih od dijabetesa koncentracija podokaliksina u urinu je povišena, i pre pojave albuminurije, čineći ga superiornijim u poređenju sa albuminurijom u ranoj detekciji dijabetesne nefropatije (101).

Iako je primarna uloga imunoglobulina G (IgG) u vezi sa funkcijom humoralnog imuniteta, ovaj protein mase 150 kDa može da se koristi i kao biomarker bubrežne funkcije. U stanjima kada je integritet, odnosno selektivnost glomerularnih kapilara značajno oštećena IgG će proći kroz filtracionu barijeru i pojaviti se u urinu (105). Kao i kod prethodno pomenutih markera, potencijalna upotreba ovog markera odnosi se prvenstveno na procenu oštećenja bubrega kod dijabetesne nefropatije. Zahvaljujući činjenici da je koncentracija IgG u urinu značajno povišena kod pacijenata obolelih od dijabetesa, uključujući i pacijente sa normoalbuminurijom, ovaj biomarker se može smatrati senzitivnijim markerom u poređenju sa albuminurijom, u početnim faza dijabetesne nefropatije (106, 107).

1.2.2. Markeri tubulointersticijalnog oštećenja

Poput markera oštećenja glomerula, i biomarkeri tubulointersticijalnog oštećenja bili su predmet pretkliničkih i kliničkih studija, a među najčešće ispitivanim su: Kidney injury molecule-1 (KIM-1), Lipokalin povezan s neutrofil gelatinazom (NGAL), Liver fatty acid-binding protein (FABP), Interleukin (IL)-18 i Vascular non-inflammatory molecule-1 (vanin 1) (Tabela 2).

Tabela 2. Markeri glomerularnog oštećenja

Marker	Ref.
Kidney injury molecule-1 (KIM-1)	108-110
Lipokalin povezan s neutrofil gelatinazom (NGAL)	111-113
Liver fatty acid-binding protein (FABP)	114,115
Interleukin (IL)-18	116-119
Vascular non-inflammatory molecule-1 (vanin 1)	120-122

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) je transmembranski glikoprotein koji se karakteriše slabom ekspresijom u tkivu zdravih bubrega, dok se pri oštećenju bubrežnog tkiva uočava pojačanje ekspresije (108, 109). Smatra se ranim biomarkerom oštećenja proksimalnih tubula, pri čemu koncentracija KIM-1 u urinu raste proporcionalno sa intezitetom akutne tubularne nekroze, odnosno bubrežnog oštećenja već tokom prvih 12 sati od nastanka oštećenja (109, 110). Pored potencijala da ukaže na nastanak akutnog oštećenja tubula, potencijal KIM-1 kao senzitivnog biomarkera dokazan je i kod HBB, odnosno hroničnog tubularnog oštećenja, pri čemu je utvrđeno da je urinarna koncentracija ovog markera u urinu u korelaciji sa stadijumom i progresijom HBB (109). Ovaj biomarker od upotrebne je vrednosti i kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Kod ovih pacijenata uočava se značajna ekspresija KIM-1 u ranim fazama bolesti, pri čemu je utvrđeno da je ekspresija u korelaciji sa gubitkom podocita i pojavom protein u urinu (109).

Lipokalin povezan s neutrofil gelatinazom (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)) je protein čije je prisustvo utvrđeno u tubularnom epitelu Henleove petlje i sabirnih kanalića, a pripisuje mu se uloga modulatora u embrionalnom razvoju tkiva

bubrega (111). Ovaj protein je potencijalni biomarker kako akutnog tako i hroničnog oštećenja funkcionalnog tkiva bubrega, pri čemu je utvrđeno i postojanje korelacije između ovog markera i najčešće korišćenih biomarkera bubrežne funkcije poput serumske koncentracije kreatinina, cistatina C ili procenjenje JGF (111, 112). U slučaju akutnog oštećenja tkiva bubrega vrlo rano se uočava porast nivoa ovog markera u urinu proporcionalno intezitetu oštećenja (111, 112). Upotreba ovog biomarkera pokazala se korisnom u ranoj detekciji oštećenja bubrežne funkcije kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Utvrđeno je da do porasta koncentracije NGAL u urinu dolazi u ranim fazama oštećenja bubrega kod pacijenata kod kojih još uvek nisu očljive promene JGF i kod kojih nije utvrđeno prisustvo albumina u urinu (113).

Liver fatty acid-binding protein (FABP) ekspimiran je u različitim tkivima uključujući tkivo bubrega, pri čemu je prisustvo L-FABP utvrđeno u ćelijama proksimalnog tubula bubrega (114). Koncentracija L-FABP u urinu povišena je kod oštećenja bubrežnog tkiva, pri čemu postoji proporcionalan odnos između koncentracije u urinu i nivoa oštećenja tubulointercijuma (115). Poput NGAL i L-FABP je od koristi kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom, s obzirom da se porast urinarnih koncentracija beleži u ranim stadijumima dijabetesne nefropatije dok su koncentracije albumina u urinu još uvek u fiziološkim granicama (115).

Interleukin (IL)-18 je citokin sa proinflamatornim delovanjem koji poseduje sposobnost da utiče kako na urođeni tako i na stečeni imunitet (116). Ovaj citokin nastaje u različitim tipovima ćelija uključujući ćelije tubularnog epitela bubrega. Specifičan je biomarker kako kod akutnog tubularnog oštećenja tako i kod HBB (117, 118). Pored toga

IL-18 je još je jedan od biomarkera sa dokazanom upotrebnom vrednošću kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Ovom markeru pripisuju se osobine biomarkera sa prediktivnim karakteristikama u pogledu procene napredovanja bolesti, stepena albuminurije i daljeg gubitka bubrežne funkcije (119).

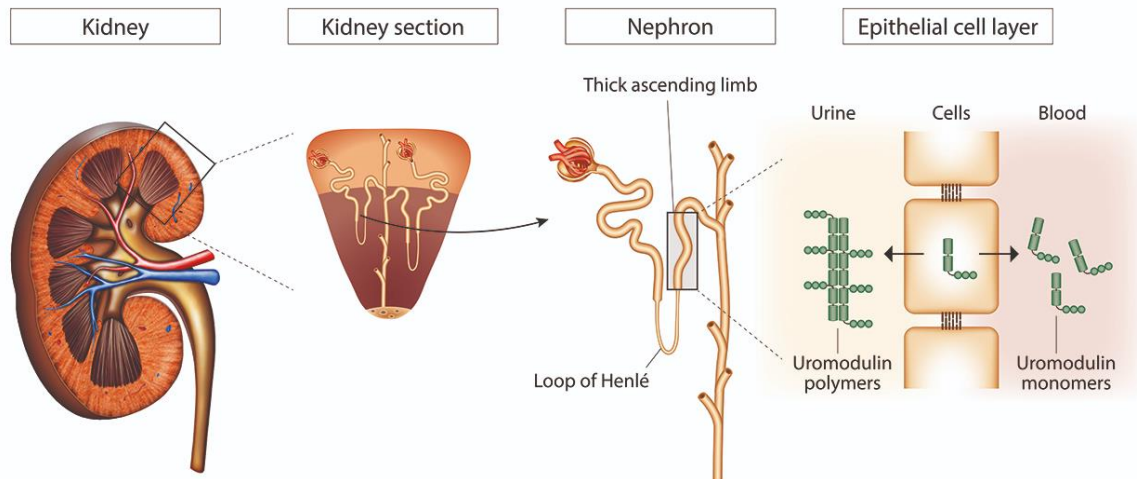
Vascular non-inflammatory molecule-1 (vanin 1) je ekstracelularni enzim koji se može naći u tkivu jetre, creva i bubrega (120). Potencijal vanina 1 da se koristi kao biomarker bubrežne funkcije odnosno bubrežnog oštećenja, utvrđen je kako na životinjskim modelima tako i u kliničkim studijama kod početnih stadijuma HBB uzrokovane hipertenzijom odnosno kod dijabetesne nefropatije (120-122).

Još jedan od markera tubulointersticijalnog oštećenja kojem se poklanja sve veća pažnja je uromodulin.

1.3. Uromodulin

1.3.1. Biologija i fiziologija uromodulina

Uromodulin je glikoprotein od 95kDa, takođe poznat kao Tam-Horsfalov protein, kodiran od strane UMOD gena koji se nalazi na hromozomu 16p12.3. Ovaj protein dobio je ime prema dvojici naučnika Tamm i Horsfall, koji su ga otkrili u urinu 1950. godine (123). On predstavlja najzastupljeniji protein u urinu, koji se stvara isključivo u tubulskim epitelnim ćelijama i to u epitelnim ćelijama ushodnog debelog kraka tubulskog segmenta (TAL) kao i tubulocitima početnog dela distalnog tubula (Slika 3). Epitelne ćelije ga sintetizuju i sekretuju u lumen tubula, pri čemu se formira zaštitni sloj na površini tubulocita (124, 125). Prekursor uromodulina sastoji se iz 640 amino kiseline, dok se monomer uromodulina koji se izlučuje u urin sastoji iz 563 aminokiseline (126).



Slika 3. Šematski prikaz sinteze i sekrecije uromodulina (Preuzeto iz: Gosink, 2020)

(127)

Sintetisani molekuli uromodulina se većim delom iz epitelnih ćelija TAL segmenta izlučuju u urin. Uromodulin se u urinu obično javlja u obliku polimera visoke molekulske mase ($M_r=1-10 \times 10^6 \text{Da}$) (128). Manjim delom uromodulin se oslobađa u intersticijum, a zatim u cirkulaciju, te se nivo uromodulina može odrediti i u krvi u kojoj se javlja u formi monomera (129, 130). Još uvek nije u potpunosti razjašnjeno zbog čega je sklonost formiranju polimera manja u serumu. Neki autori pretpostavljaju da bi razlog mogla da bude niža koncentracija u serumu (20–50 ng/mL) u poređenju sa urinom (20–50 mg/mL) (131).

Regulacija ekspresije uromodulina nije još uvek dovoljno ispitana. Rezultati sprovedenih *in silico* studija nagoveštavaju da je promotorni deo UMOD gena kontrolisan od strane velikog broja međusobno povezanih transkripcionih faktora, nuklearnog faktora hepatocita 1b koji aktivira ekspresiju uromodulina (132, 133).

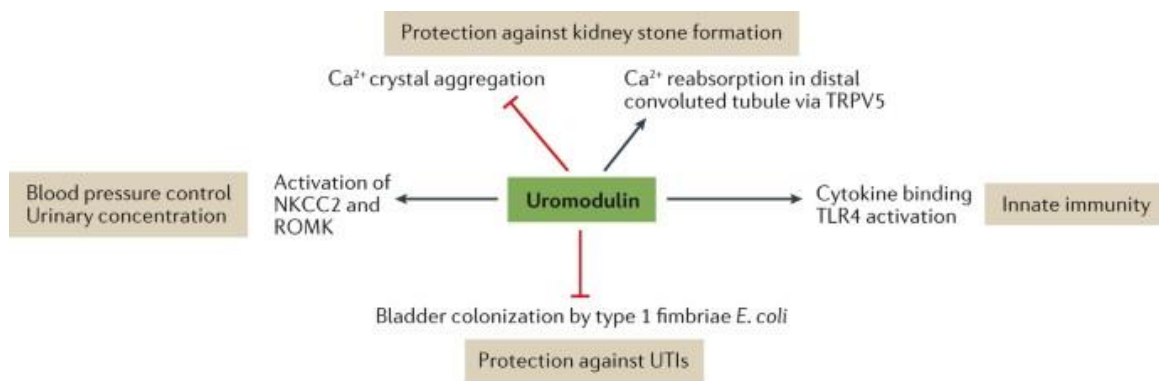
Na ekspresiju uromodulina utiče i jednonukleotidni polimorfizam (SNP - eng. Single nucleotide polymorphism) u području gena za uromodulin (134, 135). Treba pomenuti da ishrana, odnosno količina unete soli hranom kao i primena nekih lekova, poput diuretika takođe utiče na ekspresiju uromodulina (136, 137).

Sinteza uromodulina je podložna dinamičnim promenama kao odgovor na različite patofiziološke procese. Ekspresija uromodulina povećava se kod ranih stadijuma dijabetesa, čak i kad ne postoje dokazi o oštećenju funkcije bubrega (138, 139). S druge strane promene u nivou uromodulina kako u urinu, tako i u serumu beleže se i kod zdravih osoba, te se nameće zaključak da produkcija uromodulina kod zdravih osoba u manjoj meri zavisi

od funkcije bubrega, a više od drugih faktora koji utiču na modulaciju ekspresije i produkcije uromodulina (140, 141).

Brzina izlučivanja uromodulina u urinu iznosi 30–60 mg/dan kod zdravih osoba sa fiziološkom funkcijom bubrega (140). Izlučivanje uromodulina u serumu varira u širokom rasponu, te se zabeleženi nivoi kreću između 30–500 ng/mL (84, 141-144).

U fiziološkim uslovima uromodulin reguliše čitav niz funkcija, odnosno utiče na čitav niz ciljnih molekula, kako u ćelijama u kojima nastaje, tako i nishodno od ćelija u kojima nastaje sekrecijom u urinu, odnosno na ćelije do kojih dospeva cirkulacijom. Stoga se promene u sekreciji uromodulina, ili pak ciljnih mesta mogu dovesti u vezu sa čitavim nizom oboljenja (Slika 4).



Slika 4. Šematski prikaz poznatih funkcija uromodulina kod ljudi
(Preuzeto iz: Devuyst i sar, 2017) (145)

Na nivou bubrega, ushodnog debelog kraka tubulskog segmenta (TAL) i početnog dela distalnog tubula, uromodulin utiče na propustljivost za vodu i aktivnost Na-K-Cl

kottransportera tip 2 (146-150). Uromodulin takođe utiče na reapsorpciju urata, a hronični nedostatak uromodulina dovodi do kompenzatornog povećanja proksimalne reapsorpcije urata (usled ushodne regulacije transportera urata), što se dovodi u vezu sa nastankom hipertenzije i hiperurikemije kod pacijenata sa HBB i niskim nivoom uromodulina (84, 141, 142, 147).

U intersticijumu bubrega, uromodulin inhibiše pro-inflamatorne signalne puteve, inhibišući oslobađanje hemokina i proizvodnju interleukina (IL)-23, koji stimuliše sistemsko oslobađanje IL-17 i potencira granulopoezu preko granulocitnog faktora stimulacije kolonije (151, 152). U intersticijumu bubrega uromodulin deluje i direktno na ćelije bele loze, regulišući broj i fagocitnu aktivnost rezidentnih mononuklearnih fagocita (131).

Izlučivanjem u krv uromodulin deluje i na udaljene ćelije i organe. Poznato je da je nivo uromodulina u serumu obrnuto proporcionalan nivou markera zapaljenja poput C-reaktivnog proteina i IL-1b, nezavisno od funkcije bubrega (141, 142, 153).

Uromodulin karakteriše antiinflamatorna aktivnost te se povećana proizvodnja uromodulina beleži kod sistemskih oboljenja bez oštećenja bubrega, kao što su infekcije, prolazne hemodinamske promene, ili reakcija bori se ili beži (154).

Sistemski efekat uromodulina potvrđen je i činjenicom da se visok nivo uromodulina dovodi u vezu sa zaštitom od kardiovaskularnog mortaliteta i oštećenja bubrega, nezavisno od funkcije bubrega (155).

1.3.2. Genetski polimorfizam

Uticaoaj jednonukleotidnog polimorfizma na promotornom regionu gena za uromodulin na stepen ekspresije uromodulina uneo je dosta kontroverzi (156, 157). Dva glavna alela rs12917707 i rs4293393 dovode se u vezu sa povećanim rizikom od nastanka bubrežnih bolesti, a pored toga pozitivno utiču na ekspresiju uromodulina (135). Međutim tvrdnja da je povećan rizik od nastanka bubrežnih bolesti uzrokovan prekomernom ekspresijom uromodulina nije tačna zbog činjenice da se povećana ekspresija uromodulina dovodi u vezu sa protektivnim efektom nezavisnim od bubrežne funkcije, čak i kod pacijenata sa fiziološkom funkcijom bubrega (141, 142, 144). Stoga treba razdvojiti uticaj jednonukleotidnog polimorfizma i povećane ekspresije uromodulina na nastanak bubrežnih bolesti. Jednonukleotidni polimorfizam može uticati na ekspresiju uromodulina, ali uticaj jednonukleotidnog polimorfizma na rizik od bubrežnih bolesti nije posredovan ekspresijom uromodulina.

Prema novijim saznanjima pretpostavlja se da za svaki gen postoji više regulatornih elemenata koji regulišu njegovu ekspresiju i koji se mogu nalaziti blizu, ili udaljeno od gena čija se ekspresija reguliše (158-161). Tako je za gen za uromodulin identifikovano više lokusa koji utiču na ekspresiju i to: rs12917707 “uzvodno” od gena za uromodulin na hromozomu 16, rs12446492 u susednom PDILT genu. Takođe pominju se varijante KCNJ1, SORL1 na hromozomu 11 i CAB39 na hromozomu 2, za koje se veruje da utiču na nivo uromodulina u urinu (161). Na osnovu pobrojanih činjenica smatra se da risk varijante u promotornoj regiji gena za uromodulin regulišu aktivnost mnoštva susednih i udaljenih gena koji su uključeni u nastanak bubrežnih oboljenja (132, 159, 160).

1.3.3. Uromodulin u urinarnom traktu

S obzirom da je uromodulin najzastupljeniji protein izlučen u urinu kod zdravih osoba nije neobično da ovaj protein ispoljava bitne funkcije u urinarnom traktu (146, 162).

Uromodulin tako predstavlja snažnu odbranu od urinarnih infekcija izazvanih *E. coli*, koja je uzrok i do 85% svih nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta. Vezujući se doznno zavisno za tip-1 fimbrijalni FimH uropatogene *E. coli*, dolazi do kompetitivne inhibicije vezivanja *E. coli* za receptor urotela uroplakin Ia (163, 164). Ove tvrdnje potvrđene u studijama na “knock-out” THP-/- miševima, kod kojih se beleži daleko veća sklonost ka eksperimentalno indukovanim infekcijama urinarnog trakta u poređenju sa “wild-type” miševima (165, 166).

Na istom modelu potvrđena je i uloga uromodulina u inhibiciji kristalizacije kalcijuma u urinu. Kod THP-/- miševa zabeležena je spontana pojava intrarenalnih kristala hidroksiapatita (165, 167). Isto tako je zabeležena i sklonost pojave kristala kalcijuma indukovana eksperimentalom hiperoksalurijom.

Tačan mehanizam protektivnog efekta još nije utvrđen, ali se smatra da bar delom zavisi od uticaja uromodulina na reapsorpciju kalcijuma u distalnim tubulima. Delujući na kalcijum selektivni kanala TRPV5, uromodulin snižava nivoa kalcijuma u urinu i smanjuje rizik od nastanka supersaturacije kalcijum oksalatom i kalcijum fosfatom (168).

Efekti utvrđeni na modelu miša, potvrđeni su i u studijama na ljudima. U studiji Argade i saradnika utvrđen je 30% niži nivo uromodulina kod grupe ispitanika sa

urolitijazom u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom (169). Do sličnog zaključka došlo se i u studiji Gudbjartsson i saradnika, u kojoj se rs4293393-T alelu (koji se povezuje sa višim nivoom uromodulina), pripisuje protektivno dejstvo u smislu prevencije nastanka urolitijaze (170). Visok nivo uromodulina u urinu kod ljudi u korelaciji je sa nižim rizikom od pojave nekomplikovanih infekcija donjeg dela urinarnog trakta, prema studiji Garimella i saradnika (171).

1.3.4. Uromodulin u oboljenjima bubrega

Kod akutnog oštećenja bubrega, pre svega po modelu oštećenja usled ishemije i reperfuzije, dolazi do značajnog pada u proizvodnji uromodulina (154). Tokom ove vrste oštećenja dolazi do povećanja aktivnosti signalnih puteva inflamacije, koji aktivišu neutrofile u S3 segmentu tubula, što vodi nekrozi ovih segmenata. Uromodulin izlučen iz TAL ćelija inhibiše hemokinsku signalizaciju i na taj način štiti susedne proksimalne tubule od oštećenja suprimirajući zapaljensku reakciju i inicirajući proces oporavka (154, 172). Efekat uromodulina na infiltraciju tkiva neutrofilima, posredovan je regulacijom osovine IL-23/IL-17, pri čemu deficit uromodulina u akutnom oštećenju bubrega dovodi do stimulacije granulopoeze (151). Dužina trajanja deficita uromodulina utiče na stepen i dužinu trajanja zapaljenske reakcije, a time i oštećenja tkiva. U studijama je potvrđeno da primena egzogenog uromodulina kod akutnog oštećenja bubrega ublažava stepen oštećenja i ubrzava oporavak (131).

Kod hronične bubrežne bolesti sinteza uromodulina po jedinici nefrona je povećana, te se može pretpostaviti da je uromodulin vrsta odbrane bubrega u HBB (154). U prilog ovoj tvrdnji govore i rezultati studije Thornley i saradnika, koji ukazuju da je ekskrecija uromodulina po mililitru klirensa kreatinina viša kod pacijenata sa HBB u poređenju sa zdravim osobama (130). Vremenom sa progresijom fibroze i posledičnim gubitkom funkcionalnih nefrona, dolazi do apsolutnog pada proizvodnje uromodulina u uznapredovaloj HBB, i sledstveno pada nivoa uromodulina kako opada JGF odnosno napreduje razvoj HBB (84, 130, 173). U ranim fazama HBB, ili kod pacijenata sa oboljenjima bubrega bez vidljivog pada bubrežne funkcije sinteza uromodulina je povećana (134, 141).

Interpretacija promena nivoa uromodulina zbog gore navedenih činjenica može biti izazov. U situacijama kada opada broj funkcionalnih nefrona, a preostali nefroni proizvode uromodulin većim kapacitetom od uobičajenog, nivo uromodulina se određeno vreme održava nepromenjen.

Kako se kod uznapredovale bolesti sa atrofijom funkcionalnog tkiva smanjuje urinarna ekskrecija uromodulina po jedinici JGF, ovaj parameter može ukazati na gubitak funkcionalnih (tubula) i progresiju ka poslednjem stadijumu HBB (130).

2. Ciljevi i hipoteze

U okviru ispitivanja značaja određivanja serumske koncentracije uromodulina u proceni funkcionog statusa bubrega kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti nedijabetesne etiologije definisani su sledeći ciljevi:

1. Uporediti serumske koncentracije uromodulina kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega sa vrednostima serumske koncentracije uromodulina u kontrolnoj grupi ispitanika;
2. Analizirati povezanost između nivoa serumske koncentracije uromodulina i parametara bubrežne funkcije (jačine glomerulske filtracije, efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP), cistatina C, 24 časovne albuminurije i proteinurije) unutar ispitivane grupe bolesnika;
3. Proceniti značaj određivanja serumske koncentracije uromodulina u proceni stepena oštećenja bubrežne funkcije i predikciji progresije hronične bolesti bubrega.

Ispitivanje značaja određivanja serumske koncentracije uromodulina u proceni funkcionog statusa bubrega kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti zasnovano je na sledećim hipotezama:

1. Serumske koncentracije uromodulina su značajno niže kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega u odnosu na koncentracije uromodulina kod klinički zdravih ispitanika;
2. Kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega, niže koncentracije serumskog uromodulina korelišu sa nižim vrednostima JGF i EBPP dok sa druge strane postoji inverzna korelacija serumskog uromodulina sa vrednostima cistatina C i 24 časovne albuminurije i proteinurije;
3. Određivanje serumske koncentracije uromodulina ima značajnu ulogu u proceni stepena oštećenja bubrežne funkcije i predikciji progresije bolesti kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega.

3. Materijal i metode

Ispitivanje značaja određivanja serumske koncentracije uromodulina u proceni funkcionog statusa bubrega kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti nedijabetesne etiologije sprovedeno je kao kohortna prospektivna studija u Centru za laboratorijsku medicinu KC Vojvodine u Novom Sadu. Ispitivanjem su obuhvaćeni ispitanici sa postavljenom dijagnozom HBB nedijabetesne etiologije prema definiciji koju je objavila Nacionalna fondacija za bubreg SAD (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) vodiču), a koju su prihvatili nacionalni vodiči širom sveta. Nedijabetesna bolest bubrega prema KDOQI vodiču uključuje sve glomerulske bolesti osim dijabetesa, zatim vaskularne bolesti izuzev stenozе renalne arterije, tubulointersticijalne bolesti i cistične bolesti bubrega (1). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KCV – broj odobrenja 6-00-220, od 25.02.2019.

3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Selekcija ispitanika sprovedena je prilikom redovnog upućivanja bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega na Odeljenje za nuklearnu medicinu, Centra za laboratorijsku medicinu u sklopu ispitivanja bubrežne funkcije.

Osnovni kriterijumi za odabir ispitanika bili su:

- svi bolesnici sa dijagnozom HBB nedijabetesne etiologije osim primarne glomerulopatije sa očuvanim parametrima bubrežne funkcije
- osobe muškog ili ženskog pola, stariji od 18 godina i mlađi od 75 godina

- da u poslednja tri meseca nemaju promene: konkomitantne terapije, konkomitantne suplementacije, promena u dotadašnjem nivou fizičke aktivnosti, u telesnoj masi, ishrani i navici pušenja.

Isključujući kriterijumi za sve grupe ispitanika su:

- trudnoća i laktacija
- jačina glomerulske filtracije manja od $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
- verifikovana oboljenja bubrega dijabetesne etiologije, oboljenja jetre sa smanjenom sintetskom funkcijom, autoimune, infektivne i maligne bolesti, kao i postojanje značajne srčane insuficijencije.

Svi ispitanici su podeljeni u četiri grupe na osnovu stadijuma HBB koji se definišu na osnovu jačine glomerulske filtracije, a prema preporukama koje daje Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje hronične bolesti bubrega Ministarstva zdravlja Republike Srbije, a koji je u skladu sa vodičem Nacionalne fondacije za bubreg – KDOQI (3, 11). Svaku grupu je činilo najmanje 20 ispitanika sa HBB.

- Prva grupa – I stadijum HBB gde je $\text{JGF} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Druga grupa – II stadijum HBB gde je $\text{JGF} 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Treća grupa – III stadijum HBB gde je:
 - IIIa $\text{JGF} 45\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 - IIIb $\text{JGF} 30\text{-}44 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Četvrta grupa – IV stadijum gde je $\text{JGF} 15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Ispitivanje je sprovedeno u dve tačke preseka: bazalno i nakon 24 meseca. Prva tačka preseka je bazalno, prilikom uključivanja ispitanika u studiju gde su sprovedena ranije navedena laboratorijska ispitivanja kao i funkcijska ispitivanja bubrega. Drugo ispitivanje je sprovedeno nakon perioda od 24 meseca u ispitivanoj grupi bolesnika, što je uključivalo ispitivanje parametara bubrežne funkcije koji su sprovedeni bazalno, a to su: merenje JGF, EBPP, nivo serumskog kreatinina, uree i mokraćne kiselina kao i određivanje serumske koncentracije uromodulina.

Veličina uzorka bazirana je na oceni povezanosti varijabli i proceni aritmetičke sredine serumske koncentracije uromodulina kod pacijenata sa HBB nedijabetesne etiologije. Prema literaturnim podacima, kod pacijenata sa HBB nedijabetesne etiologije, nađena je povezanost varijabli uromodulin i procenjena JGF (koeficijent korelacije 0,80; (84) i (koeficijent korelacije 0,862; (174)). Dovoljan broj ispitanika za procenu povezanosti pomenutih varijabli od interesa za statističku snagu od 95% i nivo statističke značajnosti od 0,05 iznosi 14 i 11. Prema literaturnim podacima prosečna vrednost uromodulina kod pacijenata sa različitim stepenima HBB nedijabetesne etiologije iznosila je Stadijum 0 ($167,6 \pm 53,6$), Stadijum I ($111,0 \pm 42,6$), Stadijum II ($107,3 \pm 49,5$), Stadijum III ($71,0 \pm 38,7$), Stadijum IV ($38,1 \pm 19,1$) i Stadijum V ($24,8 \pm 13,4$) (142). Dovoljan broj jedinica posmatranja za ocenu aritmetičke sredine uromodulina kod pacijenata sa različitim stepenima HBB nedijabetesne etiologije za nivo poverenja od 95% i preciznost od $1/4$ SD iznosi 60 ispitanika. Za konačnu minimalnu veličinu uzorka uzeta je veća od dobijenih vrednosti, odnosno, 80 ispitanika, a u studiju je uključeno 90 ispitanika.

Prema literaturnim podacima prosečna vrednost serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $75,2 \pm 38,1$ ng/ml, dok je kod zdravih ispitanika iznosila $167,6 \pm 53,6$ ng/ml (84). Dovoljan broj jedinica jednog uzorka za testiranje razlike dve aritmetičke sredine uromodulina za nivo statističke značajnosti od 0,001 i statističku snagu od 0,95 iznosi 16. Kontrolnu grupu činilo je 30 zdravih ispitanika kod kojih je isključeno postojanje bubrežnih bolesti.

3.2. Metode ispitivanja

Tokom studije izvršena su dva pregleda, prilikom uključivanja ispitanika u studiju i nakon 24 meseca, kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega, pri čemu su sprovedena laboratorijska ispitivanja kao i funkcijska ispitivanja bubrega prema metodologiji analiza koje se izvode u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine. Tokom trajanja istraživanja kod ispitanika obolelih od HBB nedijabetesne etiologije nije bilo promena u terapiji osnovne bolesti i životnim navikama.

3.2.1. Antropometrijska merenja

Svim ispitanicima uključenim u studiju izmerene su telesna visina, telesna masa i određena je vrednost indeksa telesne mase. Telesna visina izmerena je u stojećem stavu, sa rukama položenim uz telo, uz horizontalan položaj glave. Merenje je izvršeno sa preciznošću od 0,1 cm uz pomoć antropometra po Martinu, a izmerene vrednosti telesne visine izražene su u centimetrima. Telesna masa izmerena je pomoću medicinske vage. Merenje je izvršeno sa preciznošću od 0,1 kg, a izmerene vrednosti izražene su u kilogramima. Indeks

telesne mase izračunat je kao količnik izmerenih vrednosti telesne mase u kilogramima i kvadratne vrednosti telesne visine izražene u metrima (kg/m^2).

3.2.2. Laboratorijske analize

Tokom istraživanja sprovedena su sledeća laboratorijska ispitivanja:

1. Kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom – ispitivanje je izvedeno na aparatu Sysmex XN 1000 metodom protočne citometrije uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača.
2. Određivanje glukoze vršeno je standardnom enzim-specifičnom GOD-PAP metodom na biohemijskom analizatoru Abbott Architect c 8000.
3. Određivanje HbA1c vršeno je dvostepenim imunološkim testom za kvantitativno određivanje koncentracije HbA1c u uzorcima pune krvi hemiluminiscentnom metodom sa mikropartilama (chemiluminescent microparticle immunoassay - CMIA) sa fleksibilnim protokolima testa (Chemiflex) na automatizovanom analizatoru ARCHITECT ci4100, Abbott Laboratories, USA, komercijalnim setovima istog proizvođača.
4. Lipidski i lipoproteinski status – određivan je standardnim enzimskim postupkom, na automatizovanom biohemijskom analizatoru ARCHITECT ci4100, Abbott Laboratories, USA, komercijalnim setovima istog proizvođača. Serumske koncentracije apolipoproteina A1 i B, određivane su imunoturbidimetrijski na aparatu OLYMPUS, korišćenjem komercijalnih testova istog proizvođača.

5. Nivo AST, ALT i gama GT – određivan je kinetičkim UV testom, na automatizovanom, biohemijskom analizatoru Abbott Architect c8000, uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača.
6. Određivanje nivoa uree, kreatinina i mokraćne kiseline vršeno je kinetičkim UV testom, na automatizovanom, biohemijskom analizatoru Abbott Architect c8000 uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača.
7. Određivanje nivoa ukupnih serumskih proteina vršeno je fotometrijskim kolor testom na analizatoru OLYMPUS, korišćenjem komercijalnih setova istog proizvođača.
8. Određivanje elektrolitskog statusa vršeno je metodom plamene fotometrije na Ilyte plamenom fotometru uz korišćenje komercijalnih setova firme Instrumentation laboratory.
9. Određivanje proteinurije i albuminurije vršeno je kvantitativno endpoint metodom na analizatoru ADVIA, uz korišćenje setova firme BAYER.
10. Određivanje koncentracije fibrinogena vršeno je koagulacionom Claus metodom na ACL analizatoru uz korišćenje komercijalnih setova firme IL.
11. Određivanje nivoa visoko senzitivnog C reaktivnog proteina (hsCRP) vršeno je lateks pojačanom imunoturbidimetrijskom metodom na automatskom biohemijskom analizatoru ADVIA® 1800 Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, Nemačka, komercijalnim setovima istog proizvođača.

3.2.3. Funkcionalna ispitivanja bubrega

Funkcionalna ispitivanja bubrega vršena su sledećim metodama:

1. Radioizotopski klirens DTPA (dietilen triamin pentaacetat) izveden je korišćenjem preparata Instituta za nuklearne nauke Vinča. Radiofarmak DTPA obeležen ^{99m}Tc je pripreman kao svež rastvor na dan izvođenja analize, dodavanjem sterilnog eluata pertehnetata u bočicu sa liofilizovanom sustancom, prethodno redukovano kalajem. Koristio se samo onaj obeleženi preparat u kojem je sadržaj slobodnog tehnećijum pertehnetata manji od 5%, a ukupan procenat nečistoća koju čine slobodni tehnećijum pertehnetat i hidrolizovani ^{99m}Tc manji od 10%. Procenat nečistoća je određivan tankoslojnom hromatografijom prema uputstvu proizvođača. Tako formiran kompleks se označava sa $^{99m}\text{Tc-Sn-DTPA}$.

Izvođenje procedure: Pre izvođenja procedure, ispitanik 12h ne unosi kafu, koka kolu i druge napitke koji sadrže kofein, izbegava se proteinski obrok i fizička aktivnost. Trideset minuta pre početka procedure, ispitanik je oralno unosio 5ml vode po kilogramu telesne mase, a potom je strogo intravenski inicirano 37 MBq $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Radioaktivnost šprica je merena u doze kalibratoru pre i nakon iniciranja i izračunata je neto data doza. U 180. i 240. minutu uzet je po jedan izorak venske krvi iz suprotne ruke od mesta iniciranja. Nakon centrifugiranja, aktivnost uzoraka je merena u jamastom detektoru gama brojača CAPTUS 3000, Capintec USA, kao i aktivnost pripremljenog standarda (175).

Određivanje klirensa je izvršeno po metodi jednokratne injekcije uz korišćenje jednodimenzionalnog modela po Blaufoksu. Dobijena vrednost klirensa je normalizovana na telesnu površinu. Dobijena vrednost je zatim pomnožena korekcionim faktorom 0,93, koji

u sebi sadrži korekciju na klirens inulina, korekciju na jednodimenzionalni model i korekciju za razliku radioaktivnosti između arterijske i venske krvi. Raspon očekivanih vrednosti zdravih ispitanika do 30 godina starosti u našoj laboratoriji je 110 – 130 ml/min/1,73m² za žene, odnosno 120 – 145 ml/min/1,73m² za muškarce (175).

2. Radioizotopski klirens hipurana izveden je korišćenjem gotovog rastvora Natrijum-2- (¹³¹I) jodohipurata (¹³¹I hipurana) Instituta za nuklearnu nauku Vinča. Preparat ¹³¹I hipurana koji se koristi za merenje EBPP mora imati manje od 2% nečistoća. Kontrola kvaliteta preparata je izvršena tankoslojnom hromatografijom prema uputstvu proizvođača.

Izvođenje procedure: Pre izvođenja procedure, ispitanik 12h ne unosi kafu, koka kolu i druge napitke koji sadrže kofein, izbegava se proteinski obrok i fizička aktivnost. Trideset minuta pre početka procedure, ispitanik oralno unosi 5ml vode po kilogramu telesne mase, a potom se strogo intravenski inicira 37 MBq ¹³¹I hipurana. Radioaktivnost šprica je merena u dozi kalibratoru pre i nakon iniciranja i izračunata je neto data doza. U 20. i 30. minutu uzet je po jedan uzorak venske krvi iz suprotne ruke od mesta iniciranja. Nakon centrifugiranja i pripreme uzoraka, aktivnost uzoraka i standarda je određivana u jamastom detektoru gama brojača CAPTUS 3000, Capintec USA (175).

Izračunavanje je izvršeno prema Blaufoksovom jednodimenzionalnom modelu uz normalizaciju na telesnu površinu i korekcionni faktor 0,8. Raspon očekivanih vrednosti zdravih ispitanika do 30 godina starosti u našoj laboratoriji je 625 – 720 ml/min/1,73m² za žene, odnosno 640 – 770 ml/min/1,73m² za muškarce (176).

3.2.4. Određivanje serumske koncentracije uromodulina

Nivo serumskog uromodulina određivan je ELISA metodom na aparatu RYTO, korišćenjem komercijalnih setova firme CLOUD-CLONE CORP, prema uputstvu proizvođača.

3.3. Statistička obrada podataka

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, ocena populacionih parametara, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za analizu povezanosti i metode za modelovanje odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Zavisno od tipa varijabli i normalnosti raspodele, deskripcija podataka prikazana je kao n (%), aritmetička sredina \pm standardna devijacija, ili medijana (min-max). Za ocenu populacionih parametara korišćen je 95%-tni interval poverenja. Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann-Whitney test, analiza varijanse (Tukey post-hoc test), Kruskal-Wallis test i Wilcoxonov test. Od metoda za analizu povezanosti upotrebljeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije, ili Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Za modelovanje odnosa zavisnih varijabli sa potencijalnim prediktorima korišćen je linearni regresioni model.

Za dijagnostičku tačnost uromodulina u otkrivanju HBB nedijabetesne etiologije procenjena je senzitivnost, specifičnost, optimalna vrednost praga i površine ispod krive vrednosti serumske koncentracije uromodulina u otkrivanju HBB nedijabetesne etiologije.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Statističke hipoteze testirane su na nivou statističke značajnosti od 0.05. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu ili R programskom okruženju (R Core Team, 2019).

4. Rezultati

4.1. Opšte karakteristike ispitivanih grupa

4.1.1. Starosna i polna struktura

Prosečna starost u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika u istraživanju iznosila je 50,7 godina (95% CI 44,0-57,4). Najmlađi ispitanik imao je 25, a najstariji 72 godinu.

Od ispitanika uključenih u kontrolnu grupu zdravih u istraživanju, muškog pola bilo je 9 (30,0%), a ženskog 21 (70,0%).

Prosečna starost svih ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije uključenih u istraživanje iznosila je 56,1 godinu (95% CI 53,3-58,8). Najmlađi ispitanik imao je 22, a najstariji 75 godina.

Od svih ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije uključenih u istraživanje, muškog pola bilo je 44 (48,9%), a ženskog 46 (51,1%).

Između ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije i kontrolne grupe ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj starosti ($t=1,9209$; $p=0,0672$), kao ni statistički značajne razlike u polnoj strukturi (učestalosti pola) između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=2,534; $p=0,114$).

4.1.2. Stanje uhranjenosti

Prosečna vrednost ITM u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika u istraživanju iznosila je 23,9 kg/m² (95% CI 22,5-25,3). Najniža vrednost iznosila je 20,2 a najviša 29,3.

Prosečna vrednost ITM svih ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije uključenih u istraživanje iznosila je 26,3 kg/m² (95% CI 25,0-27,6). Najniža vrednost iznosila je 18,8 kg/m², a najviša 34,6 kg/m².

Između ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije i kontrolne grupe ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima ITM ($t=1,9117$; $p=0,0583$).

4.1.3. Parametri glikemijske kontrole i lipoproteinskog statusa

U tabeli 3 prikazane su vrednosti parametara glikemijskog i lipoproteinskog statusa ispitanika uključenih u istraživanje.

Tabela 3. Vrednosti parametara glikemijskog i lipoproteinskog statusa u kontrolnoj grupi ispitanika i grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije

Varijable	Kontrolna grupa $\bar{x}\pm SD$	Ispitanici sa HBB $\bar{x}\pm SD$	p
glikemija (mmol/l)	4,8±0,5	5,2±0,6	0,0013
HbA1C (%)	5,3±0,5	5,6±0,4	0,0011
Holesterol uk. (mmol/l)	5,1±1,0	5,1±1,0	>0,05
HDL holesterol (mmol/l)	1,5±0,4	1,3±0,4	0,0193
LDL holesterol (mmol/l)	2,8±0,9	3,0±0,8	>0,05
Trigliceridi (mmol/l)	1,3±0,9	1,6±1,0	>0,05
Apo A-I (g/l)	1,6±0,3	1,4±0,4	0,0134
Apo B (g/l)	0,9±0,3	1,0±0,3	>0,05

LEGENDA: HbA1c - glikozilirani hemoglobin, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoprotein B
Medijana vrednosti koncentracije Triglicerida u kontrolnoj grupi ispitanika iznosila je 1,5 (opseg 0,5-6,6).
Medijana vrednosti koncentracije Triglicerida u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 0,9 (opseg 0,5-3,1).

Između ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije i kontrolne grupe ispitanika utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u vrednostima parametara glikemijskog statusa, pri čemu je prosečna vrednost glikemije u kontrolnoj grupi ispitanika iznosila 4,8±0,5 mmol/l, a u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije 5,2±0,6 mmol/l, dok

je su vrednosti HbA1C(%) iznosile $5,3\pm 0,5$ (kontrolna grupa), odnosno $5,6\pm 0,4$ (ispitanici sa HBB).

Pri analizi lipoproteinskog statusa statistički značajne razlike utvrđene su između izmerenih vrednosti nivoa HDL ($1,5\pm 0,4$ mmol/l u kontrolnoj grupi, $1,3\pm 0,4$ mmol/l u grupi ispitanika sa HBB, $p=0,0193$). Takođe utvrđene su značajne razlike između izmerenih vrednosti nivoa Apo A I, pri čemu su u kontrolnoj grupi ispitanika prosečne vrednosti iznosile $1,6\pm 0,3$ g/l, dok su u grupi ispitanika sa HBB vrednosti iznosile $1,4\pm 0,4$, ($p=0,0134$). Između izmerenih vrednosti preostalih parametara lipoproteinskog statusa (nivo ukupnog holesterola, nivo LDL holesterola, nivo triglicerida, Apo B) utvrđene razlike nisu bile statistički značajne.

4.1.4. Parametri inflamacije, elektrolitskog statusa, ukupnih proteina i jetrenih enzima

U tabeli 4 prikazane su vrednosti analize parametara inflamacije, elektrolitskog statusa, ukupnih proteina i jetrenih enzima ispitanika uključenih u istraživanje.

Tabela 4. Vrednosti parametara inflamacije, elektrolitskog statusa i jetrenih enzima u kontrolnoj grupi ispitanika i grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije

Varijable	Kontrolna grupa	Ispitanici sa HBB	p
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
CRP ($\mu\text{g/ml}$)	1,6 \pm 0,9	2,5 \pm 1,8	<0.001
Fibrinogen (g/l)	3,0 \pm 0,6	3,4 \pm 0,8	0.0134
Ca (mmol/l)	2,4 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	>0.05
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,2 \pm 0,04	1,2 \pm 0,1	>0.05
P (mmol/l)	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	>0.05
Mg (mmol/l)	0,8 \pm 0,04	0,8 \pm 0,1	>0.05
ALT (U/l)	23,5 \pm 10,9	22,5 \pm 6,8	>0.05
AST (U/l)	21,8 \pm 6,8	23,2 \pm 5,9	>0.05
GGT (U/l)	22,5 \pm 8,3	22,0 \pm 8,0	>0.05

LEGENDA: CRP – C reaktivni protein, ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, GGT – gama glutamil transferaza

Medijana vrednosti CRP-a u kontrolnoj grupi ispitanika iznosila je 1,7 (opseg 0,3-2,5).

Medijana vrednosti CRP-a u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 2,4 (opseg 0,1-6,1).

Između izmerenih vrednosti parametara inflamacije kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije i kontrolne grupe ispitanika utvrđeno je postojanje statistički

značajne razlike. Prosečne vrednosti koncentracije CRP-a u kontrolnoj grupi ispitanika ($1,6 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$) bile su niže u poređenju sa vrednostima izmerenim u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije ($2,5 \pm 1,8 \mu\text{g/ml}$) ($p < 0,001$). Takođe, statistički značajno niže prosečne vrednosti koncentracije fibrinogena su izmerene u kontrolnoj grupi ispitanika ($3,0 \pm 0,6 \text{ g/l}$), u poređenju sa vrednostima izmerenim u grupi ispitanika sa HBB ($3,4 \pm 0,8 \text{ g/l}$) ($p < 0,05$).

U pogledu elektrolitskog statusa, između izmerenih vrednosti serumskih koncentracija Ca, Ca^{2+} , P i Mg nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika, pri čemu su se izmerene vrednosti u obe grupe ispitanika nalazile unutar fizioloških granica.

Između izmerenih vrednosti jetrenih enzima (AST, ALT, GGT) kod ispitanika kontrolne grupe te ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije, nije utvrđeno postojanje statistički značajnih razlika. U obe grupe ispitanika izmerene vrednosti nalazile su se unutar fizioloških opsega.

4.2. Rezultati ispitivanja funkcionalnog statusa bubrega

U tabeli 5 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u kontrolnoj grupi ispitanika kao i u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije.

Tabela 5. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u kontrolnoj grupi ispitanika i grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije

Varijable	Kontrolna grupa	Ispitanici sa HBB	<i>p</i>
	$\bar{x} + SD$	$\bar{x} + SD$	
JGF (ml/min/1,73m ²)	107,6±7,7	60,1±27,9	<0.001
EBPP (ml/min)	495,7±48,9	328,3±125,9	<0.001
Kreatinin (μmol/l)	70,3±7,9	116,8±64,8	<0.001
Urea (mmol/l)	4,6±1,4	7,6±4,6	<0.001
Mokraćna kiselina (μmol/l)	274,6±51,2	370,3±100,6	<0.001
Cistatin C (mg/l)	0,76±0,07	1,4±0,7	<0.001
Albuminurija (mg/l)	11,0±4,4	96,0±243,1	>0.05
Proteinurija (mg/dU)	94,2±17,1	257,1±460,3	>0.05

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme
Medijana vrednosti kreatinina u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 95,0 (opseg 51,0-427,0).
Medijana vrednosti uree u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 6,3 (opseg 2,7-27,1).
Medijana vrednosti albuminurije u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 32,1 (opseg 0,8-1011,9).
Medijana vrednosti proteinurije u grupi ispitanika sa HBB iznosila je 204,1 (opseg 70,6-2553,3).

Između prosečnih vrednosti posmatranih parametara u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika te grupi ispitanika sa HBB, utvrđeno je postojanje razlika.

Vrednosti parametara JGF i EBPP bile su značajno više u kontrolnoj grupi ispitanika (JGF=107,6±7,7 ml/min/1,73m²; EBPP=495,7±48,9 ml/min), u odnosu na vrednosti u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije (JGF=60,1±27,9 ml/min/1,73m²; EBPP=328,3±125,9 ml/min) (p<0.001).

S druge strane u kontrolnoj grupi ispitanika izmerene su značajno niže vrednosti markera bubrežne funkcije poput serumskog kreatinina (70,3±7,9 µmol/l) uree (7,6±4,6 mmol/l) mokraćne kiseline (274,6±51,2 µmol/l) i cistatina C (0,76±0,07 mg/l), u poređenju sa grupom ispitanika sa HBB - serumski kreatinin (116,8±64,8) uree (4,6±1,4 mmol/l) mokraćne kiseline (370,3±100,6 µmol/l) i cistatina C (1,4±0,7) (p<0.001).

Više vrednosti albuminurije i proteinurije izmerene su u grupi ispitanika sa HBB (albuminurija 96,0±243,1 mg/l; proteinurija 257,1±460,3 mg/dU) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (albuminurija 11,0±4,4 mg/l; proteinurija 96,0±243,1 mg/dU).

U tabeli 6 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum I

Tabela 6. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum I

Varijable	\bar{x}	sd	med	min	max
JGF (ml/min/1,73m ²)	98,90	5,2	94,50	90,0	105,0
EBPP (ml/min)	433,3	49,0	424,5	345,0	560,0
Kreatinin (μmol/l)	73,4	16,2	66,5	56,0	113,0
Urea (mmol/l)	4,8	0,86	4,5	3,8	6,9
Mokraćna kiselina (μmol/l)	305,6	88,0	300,0	160,0	541,0
Cistatin C (mg/l)	0,85	0,07	0,84	0,75	1,03

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

U tabeli 7 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum II

Tabela 7. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum II

Varijable	\bar{x}	sd	med	min	max
JGF (ml/min/1,73m ²)	77,4	9,3	78,0	60	89
EBPP (ml/min)	405,4	131,6	363,0	197,0	660,0
Kreatinin (μmol/l)	75,0	14,5	75,0	51,0	111,0
Urea (mmol/l)	4,9	1,6	4,7	2,7	8,8
Mokraćna kiselina (μmol/l)	347,8	88,3	365,0	210,0	530,0
Cistatin C (mg/l)	0,98	0,17	0,99	0,64	1,26

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

U tabeli 8 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IIIa

Tabela 8. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IIIa

Varijable	\bar{x}	sd	med	min	max
JGF (ml/min/1,73m ²)	49,3	3,4	50,0	45,0	56,0
EBPP (ml/min)	303,7	45,0	300,5	244,0	431,0
Kreatinin (μmol/l)	105,0	22,0	100,5	74,0	155,3
Urea (mmol/l)	6,5	2,3	6,1	3,7	12,3
Mokraćna kiselina (μmol/l)	360,3	104,2	344,5	245,0	627,0
Cistatin C (mg/l)	1,34	0,24	1,45	0,83	1,65

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

U tabeli 9 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IIIb

Tabela 9. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IIIb

Varijable	\bar{x}	sd	med	min	max
JGF (ml/min/1,73m ²)	38,1	3,9	36,5	34,0	44,0
EBPP (ml/min)	229,3	32,0	223,0	191,0	288,0
Kreatinin (μmol/l)	136,4	24,0	127,5	109,0	194,0
Urea (mmol/l)	8,9	1,4	9,2	6,5	11,3
Mokraćna kiselina (μmol/l)	436,8	108,9	416,5	305,0	641,0
Cistatin C (mg/l)	1,61	0,38	1,74	0,85	2,12

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

U tabeli 10 prikazane su izmerene vrednosti parametra bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IV

Tabela 10. Vrednosti parametara bubrežne funkcije u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije – stadijum IV

Varijable	\bar{x}	sd	med	min	max
JGF (ml/min/1,73m ²)	24,25	4,1	25,5	14	29
EBPP (ml/min)	185,9	50,4	174,5	123	277
Kreatinin (μmol/l)	206,5	74,2	192,5	120	427
Urea (mmol/l)	13,5	5,7	12,0	6,1	27,1
Mokraćna kiselina (μmol/l)	429,1	66,6	432,5	271	540
Cistatin C (mg/l)	2,42	0,67	2,28	1,28	4,15

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

4.2.1. Rezultati ispitivanja funkcionog statusa bubrega sa međusobnim poređenjem među grupama

JAČINA GLOMERULSKE FILTRACIJE

Prosečna vrednost JGF određene metodom klirensa DTPA kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $60,1 \pm 27,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, dok je kod zdravih ispitanika iznosila $107,6 \pm 7,7$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, što je statistički značajna razlika ($t=13,925$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno niže vrednosti JGF određene metodom klirensa DTPA.

Srednje vrednosti i varijabilitet JGF određene metodom klirensa DTPA pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 11.

Tabela 11. Vrednosti JGF izmerene metodom klirensa DTPA pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

DTPA JGF	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	107,6	7,7	111,0	93,0	118,0	
I	95,9	5,2	94,5	90,0	105,0	
II	77,4	9,3	78,0	60,0	89,0	<0,001
IIIa	49,3	3,4	50,0	45,0	56,0	
IIIb	38,1	3,9	36,5	34,0	44,0	
IV	24,3	4,1	25,5	14,0	29,0	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima JGF izmerene metodom klirensa DTPA u odnosu na stadijum HBB ($F=500,218$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima JGF izmerene metodom klirensa DTPA između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 12.

Tabela 12. Statističke značajnosti razlika u vrednostima JGF izmerene metodom klirensa DTPA između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
I	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
II	<0,001	<0,001	<0,001		
IIIa	<0,001	<0,001			
IIIb	<0,001				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima JGF izmerene metodom klirensa DTPA utvrđeno je između svih ispitivanih grupa međusobno: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I, II IIIa, IIIb i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II, IIIa, IIIb i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), IIIb ($p<0,001$) i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$), što je bilo i očekivano s obzirom na činjenicu da su grupe ispitanika formirane upravo na osnovu izmerenih vrednosti JGF.

EFEKTIVNI BUBREŽNI PROTOK PLAZME

Prosečna vrednost efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $328,3 \pm 125,9$ ml/min, dok je kod zdravih ispitanika iznosila $495,7 \pm 48,9$ ml/min, što je statistički značajna razlika ($t=9,501$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno niže vrednosti EBPP.

Srednje vrednosti i varijabilitet efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 13.

Tabela 13. Vrednosti efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

EBPP	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	495,7	48,9	492,5	407,0	576,0	
I	433,3	49,0	424,5	345,0	560,0	
II	405,4	131,6	363,0	197,0	660,0	
IIIa	303,7	45,0	300,5	244,0	431,0	<0,001
IIIb	229,3	32,0	223,0	191,0	288,3	
IV	185,9	50,4	174,5	123,0	277,0	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) u odnosu na stadijum HBB ($F=46,046$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima EBPP između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 14.

Tabela 14. Statističke značajnosti razlika u vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,092
I	<0,001	<0,001	<0,001	0,827	
II	<0,001	<0,001	0,002		
IIIa	<0,001	0,185			
IIIb	0,706				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p=0,002$), stadijumu IIIa ($p<0,001$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p=0,002$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$). Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme (EBPP) nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($p=0,092$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p=0,827$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i stadijumu IIIb ($p=0,185$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p=0,706$).

KREATININ

Medijana vrednosti serumske koncentracije kreatinina kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je 95,0 $\mu\text{mol/l}$ (opseg 51,0-427,0), dok je kod zdravih ispitanika iznosila 67,5 $\mu\text{mol/l}$ (opseg 58,0-86,0), što je statistički značajna razlika ($U=406,5$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno više vrednosti serumske koncentracije kreatinina.

Srednje vrednosti i varijabilitet serumske koncentracije kreatinina pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 15.

Tabela 15. Vrednosti serumske koncentracije kreatinina pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

Kreatinin	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	70,3	7,9	67,5	58,0	86,0	
I	73,4	16,2	66,5	56,0	113,0	
II	75,0	14,5	75,0	51,0	111,0	
IIIa	105,0	22,0	100,5	74,0	155,3	<0,001
IIIb	136,4	24,0	127,5	109,0	194,0	
IV	206,5	74,2	192,5	120,0	427,0	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima serumske koncentracije kreatinina u odnosu na stadijum HBB ($F=45,826$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije kreatinina između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. Statističke značajnosti razlika u vrednostima vrednostima serumske koncentracije kreatinina između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	0,059	0,988	1,000
I	<0,001	<0,001	0,109	1,000	
II	<0,001	<0,001	0,122		
IIIa	<0,001	0,215			
IIIb	<0,001				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije kreatinina utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$).

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije kreatinina nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($p=1,000$), stadijumu II ($p=0,988$) i stadijumu IIIa ($p=0,059$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p=1,000$) i stadijum IIIa ($p=0,109$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p=0,122$), ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i stadijumu IIIb ($p=0,215$).

UREA

Medijana vrednosti serumske koncentracije uree kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je 6,2 mmol/l (opseg 2,7-27,1), dok je kod zdravih ispitanika iznosila 4,7 mmol/l (opseg 2,1-7,2), što je statistički značajna razlika ($U=478,5$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno više vrednosti serumske koncentracije uree.

Srednje vrednosti i varijabilitet serumske koncentracije uree pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 17.

Tabela 17. Vrednosti serumske koncentracije uree pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

Urea	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	4,6	1,4	4,7	2,1	7,2	
I	4,8	0,9	4,5	3,8	6,9	
II	4,9	1,6	4,7	2,7	8,8	<0,001
IIIa	6,5	2,3	6,1	3,7	12,3	
IIIb	8,9	1,4	9,2	6,5	11,3	
IV	13,5	5,7	12,0	6,1	27,1	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima uree u odnosu na stadijum HBB ($F=30,851$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije uree između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 18.

Tabela 18. Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije uree između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	0,367	0,999	1,000
I	<0,001	0,002	0,512	1,000	
II	<0,001	0,001	0,505		
IIIa	<0,001	0,274			
IIIb	<0,001				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije uree utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p < 0,001$) i stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu stadijumu IIIb ($p = 0,002$) i stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p = 0,001$) i stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p < 0,001$).

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije uree nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($p = 1,000$), stadijumu II ($p = 0,999$) i stadijumu IIIa ($p = 0,367$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p = 1,000$) i stadijumu IIIa ($p = 0,512$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p = 0,505$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i stadijumu IIIb ($p = 0,274$).

MOKRAĆNA KISELINA

Prosečna vrednost serumske koncentracije mokraćne kiseline kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $370,3 \pm 100,6$ $\mu\text{mol/l}$, dok je kod zdravih ispitanika iznosila $274,6 \pm 51,2$ $\mu\text{mol/l}$, što je statistički značajna razlika ($t=6,039$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno više vrednosti serumske koncentracije mokraćne kiseline.

Srednje vrednosti i varijabilitet serumske koncentracije mokraćne kiseline pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 19.

Tabela 19. Vrednosti serumske koncentracije mokraćne kiseline pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

Mokraćna kiselina	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	274,6	51,2	280,0	190,0	379,0	
I	305,6	87,9	300,0	160,0	541,0	
II	347,8	88,3	365,0	210,0	530,0	<0,001
IIIa	360,3	104,2	344,5	245,0	627,0	
IIIb	436,8	108,9	416,5	305,0	641,0	
IV	429,1	66,6	432,5	271,0	540,0	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline u odnosu na stadijum HBB ($F=10,252$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 20.

Tabela 20. Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	0,052	0,061	0,860
I	<0,001	<0,001	0,428	0,563	
II	0,023	0,040	0,988		
IIIa	0,186	0,200			
IIIb	1,000				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p < 0,001$) i stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p < 0,001$) i stadijumu IV ($p < 0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p = 0,040$) i stadijumu IV ($p = 0,023$).

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($p = 0,860$), stadijumu II ($p = 0,061$) i stadijumu IIIa ($p = 0,052$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p = 0,563$) i stadijumu IIIa ($p = 0,428$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p = 0,988$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i stadijumu IIIb ($p = 0,200$) i stadijumu IV ($p = 0,186$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i stadijumu IV ($p = 1,000$).

CISTATIN C

Prosečna vrednost serumske koncentracije cistatina C kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $1,44 \pm 0,70$ mg/l, dok je kod zdravih ispitanika iznosila $0,76 \pm 0,07$ mg/l, što je statistički značajna razlika ($t=8,625$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno više vrednosti serumske koncentracije cistatina C.

Srednje vrednosti i varijabilitet serumske koncentracije cistatina C pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 21.

Tabela 21. Vrednosti serumske koncentracije cistatina C pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

cistatin C	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	0,76	0,07	0,74	0,64	0,91	
I	0,85	0,07	0,84	0,75	1,03	
II	0,98	0,17	0,99	0,64	1,26	
IIIa	1,34	0,24	1,45	0,83	1,65	<0,001
IIIb	1,61	0,38	1,74	0,85	2,12	
IV	2,42	0,67	2,28	1,28	4,15	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima serumske koncentracije cistatina C u odnosu na stadijum HBB ($F=61,580$; $DF=5, 96$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije cistatina C između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 22.

Tabela 22. Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije cistatina C između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	<0,001	0,274	0,969
I	<0,001	<0,001	0,003	0,853	
II	<0,001	<0,001	0,037		
IIIa	<0,001	0,372			
IIIb	<0,001				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije cistatina C utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p=0,003$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p=0,037$), stadijumu IIIb ($p<0,001$) i stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p<0,001$).

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije cistatina C nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($p=0,969$) i stadijumu II ($p=0,373$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p=0,827$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i stadijumu IIIb ($p=0,372$).

4.3. Uromodulin

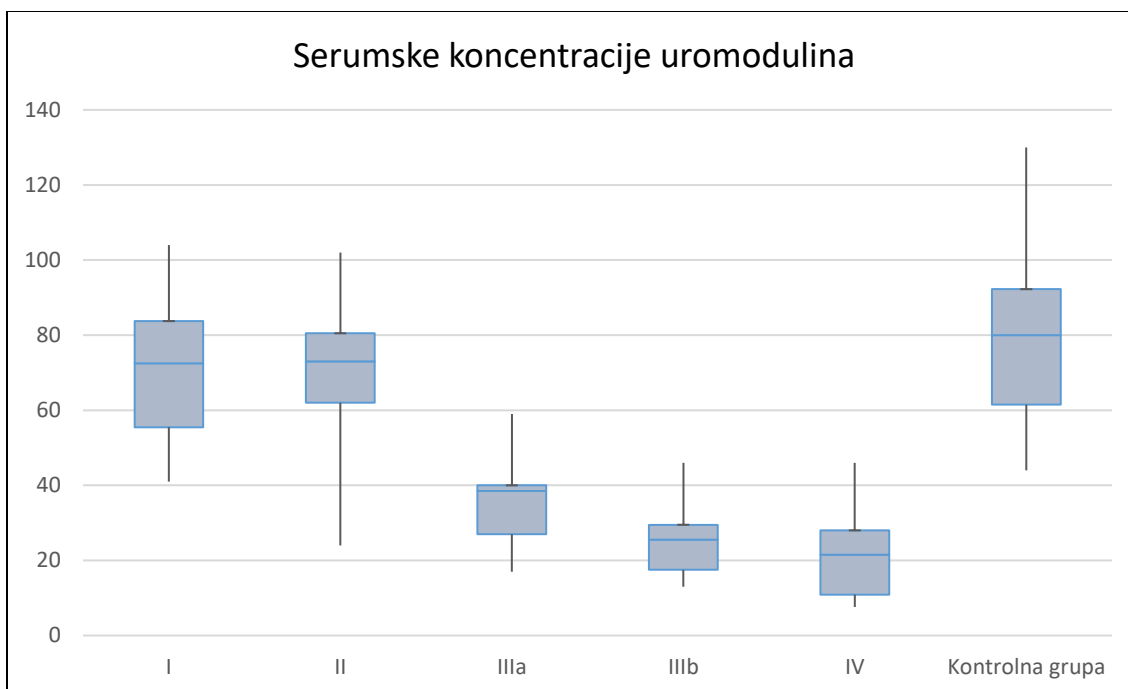
Prosečna vrednost serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika uključenih u istraživanje prikazane su u tabeli 23.

Tabela 23. Vrednosti serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika uključenih u istraživanje

	Kontrolna grupa $\bar{x}\pm SD$	Ispitanici sa HBB $\bar{x}\pm SD$	<i>p</i>
uromodulin (ng/ml)	48,5±27,2	80,6±21,5	p<0,001

Prosečna vrednost serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je 48,5±27,2 ng/ml, dok je kod zdravih ispitanika iznosila 80,6±21,5 ng/ml, što je statistički značajna razlika ($t=4,938$; $p<0,001$). Kod ispitanika obolelih od HBB izmerene su značajno niže vrednosti serumske koncentracije uromodulina.

Srednje vrednosti i varijabilitet serumske koncentracije uromodulina pri prvom merenju u odnosu na stadijum HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 24 i grafikonu 1.



Grafikon 1. Vrednosti serumske koncentracije uromodulina pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje sa prikazom vrednosti medijane, interkvartilnog raspona (pravougaonik) i raspon između minimalnih i maksimalnih vrednosti (vertikalne linije).

Tabela 24. Vrednosti serumske koncentracije uromodulina pri prvom merenju kod ispitanika uključenih u istraživanje

Uromodulin	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
Kontrolna grupa	80,6	21,5	80,0	44,0	130,0	
I	72,1	18,8	72,5	41,0	104,0	
II	70,9	17,8	73,0	24,0	102,0	
IIIa	34,8	10,8	38,5	17,0	59,0	<0,001
IIIb	25,7	10,6	25,5	13,0	46,0	
IV	21,3	10,5	21,5	7,6	46,0	

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije postoji statistički značajna razlika u vrednostima serumske koncentracije uromodulina u odnosu na stadijum HBB ($F=47,856$; $DF=5, 104$; $p<0,001$).

Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije uromodulina između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije prikazane su u tabeli 25.

Tabela 25. Statističke značajnosti razlika u vrednostima serumske koncentracije uromodulina između pojedinih stadijuma HBB nedijabetesne etiologije

Stadijumi HBB	IV	IIIb	IIIa	II	I
Kontrolna grupa	<0,001	<0,001	<0,001	0,373	0,575
I	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	
II	<0,001	<0,001	<0,001		
IIIa	0,177	0,716			
IIIb	0,977				

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije uromodulina utvrđeno je između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), IIIb ($p<0,001$) i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), IIIb ($p<0,001$) i IV ($p<0,001$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum II** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($p<0,001$), IIIb ($p<0,001$) i IV ($p<0,001$).

Postojanje statistički značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije uromodulina nije utvrđeno između: ispitanika u **kontrolnoj grupi** i ispitanika sa HBB u

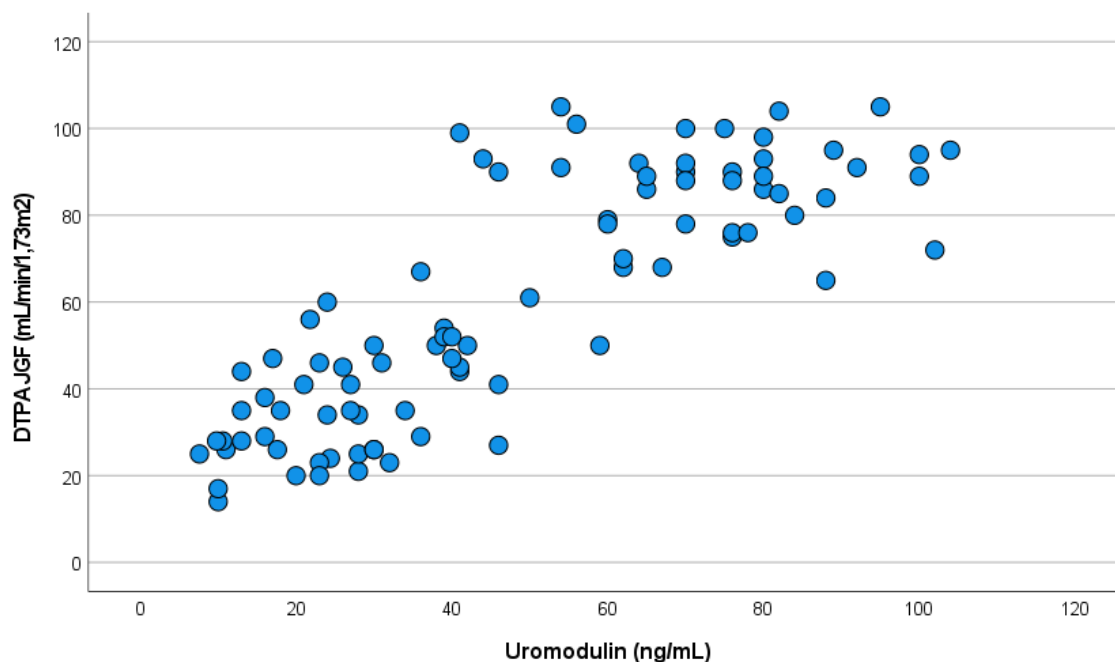
stadijumu I ($p=0,575$), stadijumu II ($p=0,373$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum I** i ispitanika sa HBB u stadijumu II ($p=1,000$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIa** i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb ($p=0,716$), stadijumu IV ($p=0,177$); ispitanika u **grupi sa HBB stadijum IIIb** i ispitanika sa HBB u stadijumu IV ($p=0,977$).

4.4. Analiza korelacije serumske koncentracije uromodulina i parametara bubrežne funkcije

4.4.1. Analiza korelacije serumske koncentracije uromodulina i parametara bubrežne funkcije pri prvom (bazalnom) merenju

UROMODULIN – JGF

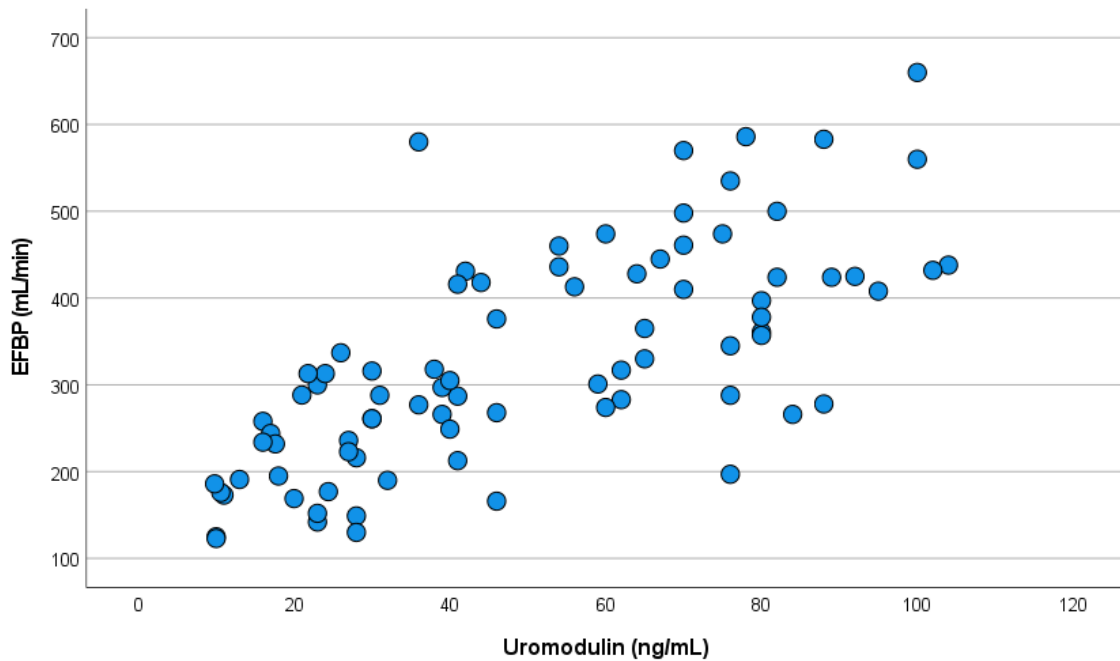
Postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i JGF određene metodom klirensa DTPA ($r=0,83$; $p<0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa višim vrednostima JGF (Grafikon 2).



Grafikon 2. Odnos serumske koncentracije uromodulina i JGF određene metodom klirensa DTPA pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – EBPP

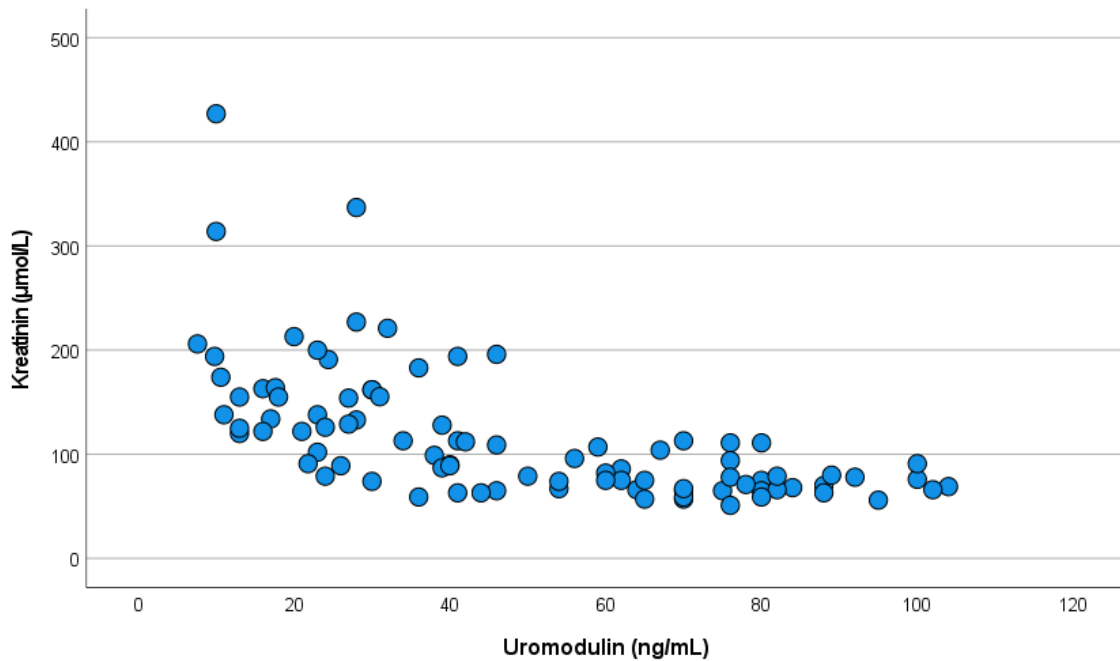
Postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP ($r=0,71$; $p<0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa višim vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP (Grafikon 3).



Grafikon 3. Odnos serumske koncentracije uromodulina i EBPP pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – KREATININ

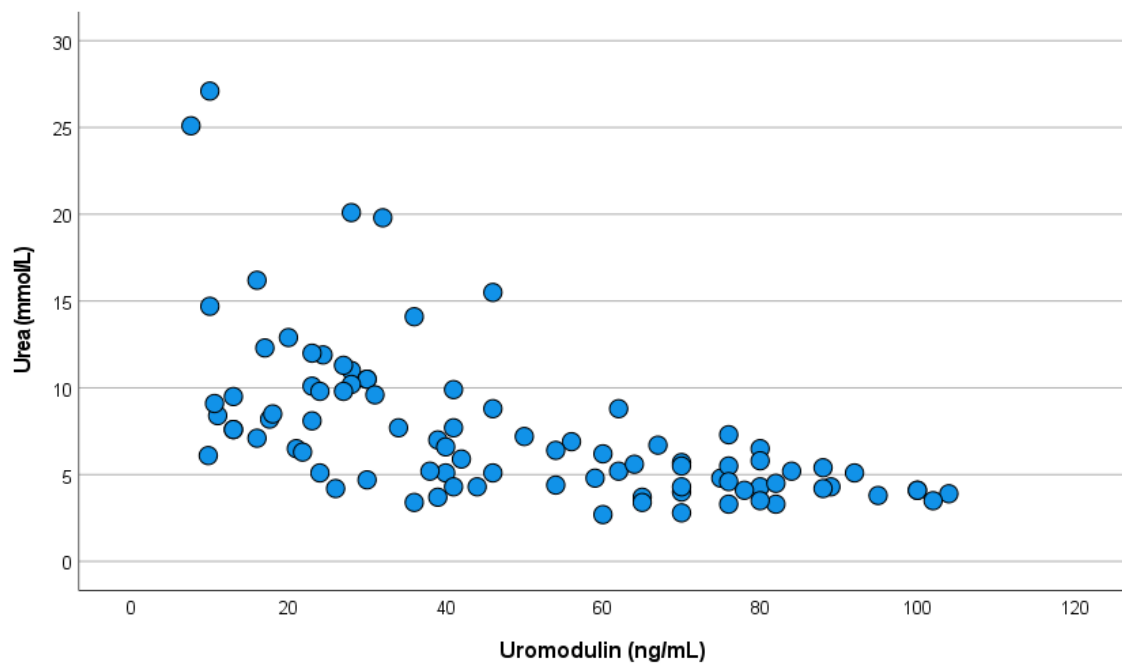
Postoji statistički značajna jaka negativna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije kreatinina ($r_s = -0,72$; $p < 0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa nižim vrednostima serumske koncentracije kreatinina (Grafikon 4).



Grafikon 4. Odnos serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije kreatinina pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – UREA

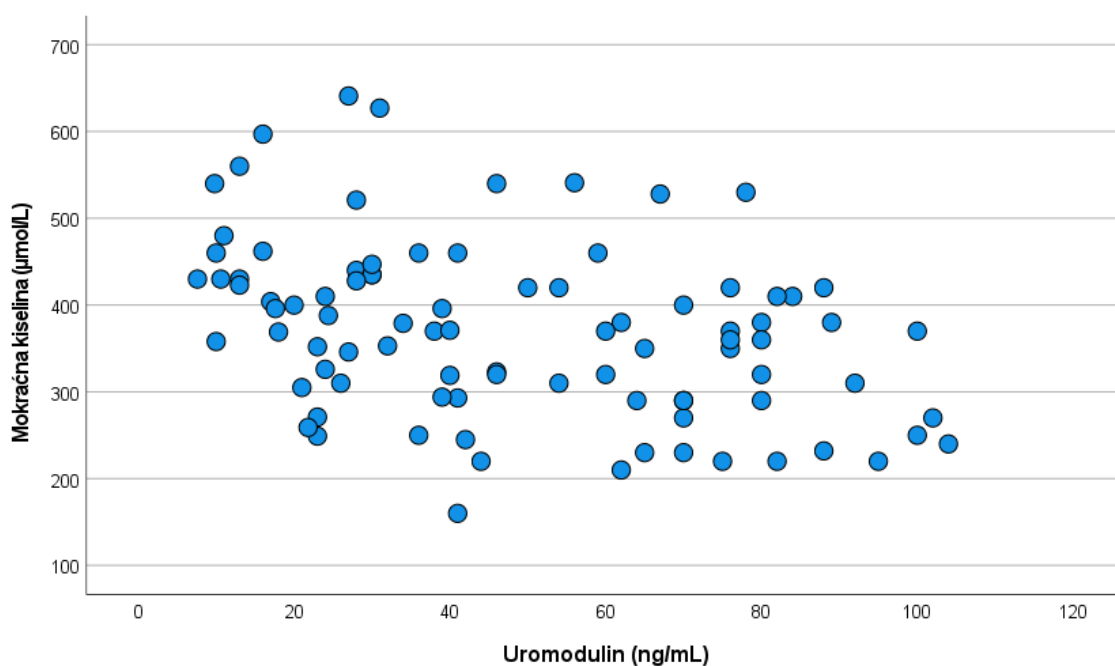
Postoji statistički značajna srednje jaka negativna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije uree ($r_s = -0,69$; $p < 0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa nižim vrednostima serumske koncentracije uree (Grafikon 5).



Grafikon 5. Odnos serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije uree pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – MOKRAĆNA KISELINA

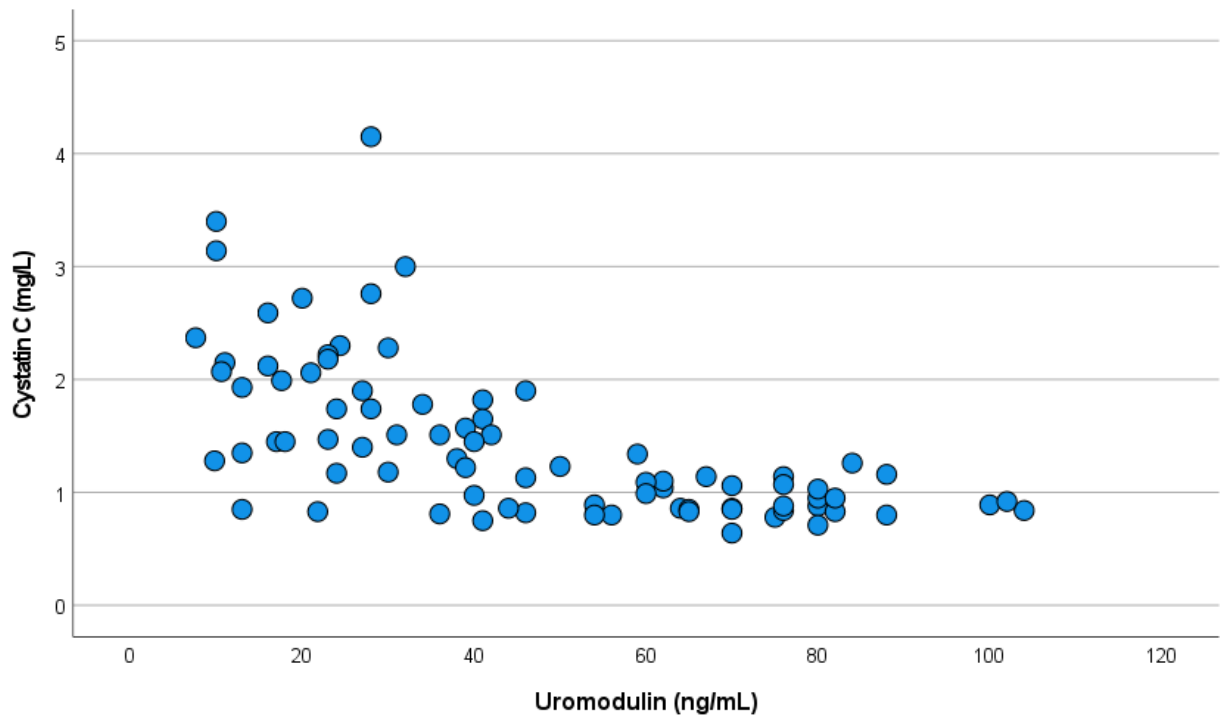
Postoji statistički značajna srednje jaka negativna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije mokraćne kiseline ($r=-0,37$; $p<0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa nižim vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline (Grafikon 6).



Grafikon 6. Odnos serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije mokraćne kiseline pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – CISTATIN C

Postoji statistički značajna srednje jaka negativna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije cistatina C ($r=-0,64$; $p<0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa nižim vrednostima serumske koncentracije cistatina C (Grafikon 7).



Grafikon 7. Odnos serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije cistatina C pri prvom merenju kod obolelih od HBB nedijabetesne etiologije

UROMODULIN – ALBUMINI U URINU

Pri analizi povezanosti izmerenih vrednosti serumske koncentracije uromodulina i izmerenih vrednosti koncentracije albumina u urinu, nije utvrđena statistički značajna povezanost ($r_s=0,04$; $p=0,792$).

UROMODULIN – PROTEINI U URINU

Poput izostanka značajne povezanosti izmerenih vrednosti serumske koncentracije uromodulina i izmerenih vrednosti koncentracije albumina u urinu, statistički značajna povezanost nije utvrđena niti između izmerenih vrednosti serumske koncentracije uromodulina i izmerenih vrednosti koncentracija proteina u urinu ($r_s=0,01$; $p=0,940$).

4.4.2. Analiza korelacije uromodulina i parametara bubrežne funkcije pri drugom merenju (nakon 24 meseca)

U tabeli 26 prikazane su vrednosti koeficijenta korelacije između serumskih koncentracija uromodulina i parametara bubrežne funkcije nakon 24 meseca.

Tabela 26. Korelacija serumskih koncentracija uromodulina i parametara bubrežne funkcije pri merenju nakon 24 meseca

	R	p
JGF (ml/min/1,73m²)	r=0,84	p<0,001
EBPP (ml/min)	r=0,76	p<0,001
Kreatinin (μmol/l)	rs=-0,72	p<0,001
Urea (mmol/l)	rs=-0,72	p<0,001
Mokraćna kiselina (μmol/l)	r=-0,46	p<0,001

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije, EBPP – efektivni bubrežni protok plazme

Statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija uromodulina i parametara bubrežne funkcije postojala je i pri merenju nakon 24 meseca.

Pri merenju nakon 24 meseca utvrđena je postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost vrednosti serumске koncentracije uromodulina i JGF (r=0,84; p<0,001), pri čemu su više vrednosti serumске koncentracije uromodulina povezane sa višim vrednostima JGF.

Postojanje statistički značajne jaka pozitivne povezanosti utvrđeno je i između vrednosti serumske koncentracije uromodulina i efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP ($r=0,76$; $p<0,001$), a više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa višim vrednostima efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP.

Pri drugom merenju utvrđena je statistički značajna jaka negativna povezanost vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije kreatinina ($r_s=-0,72$; $p<0,001$), pri čemu su više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane sa nižim vrednostima serumske koncentracije kreatinina.

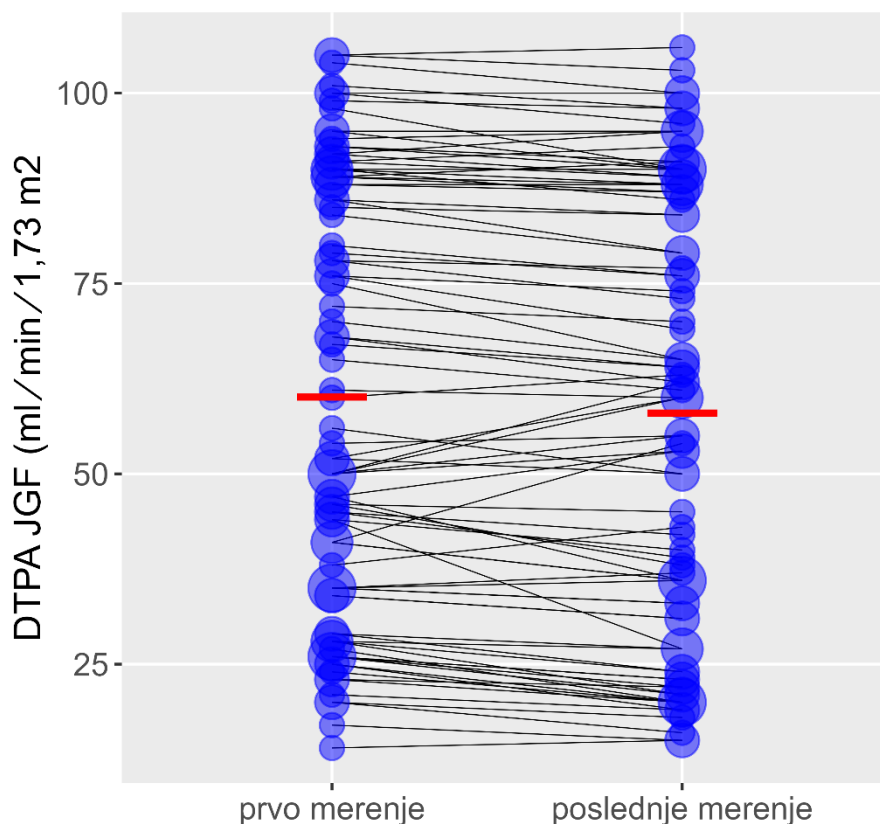
Statistički značajna jaka negativna povezanost utvrđena je i između izmerenih vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije uree ($r_s=-0,72$; $p<0,001$), što znači da su više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane sa nižim vrednostima serumske koncentracije uree.

Poput dva prethodno pomenuta markera bubrežne funkcije, statistički značajna srednje jaka negativna povezanost postoji između vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije mokraćne kiseline ($r=-0,46$; $p<0,001$). Više vrednosti serumske koncentracije uromodulina povezane su sa nižim vrednostima serumske koncentracije mokraćne kiseline.

4.5. Parametri bubrežne funkcije pri prvom i drugom merenju

JAČINA GLOMERULSKE FILTRACIJE

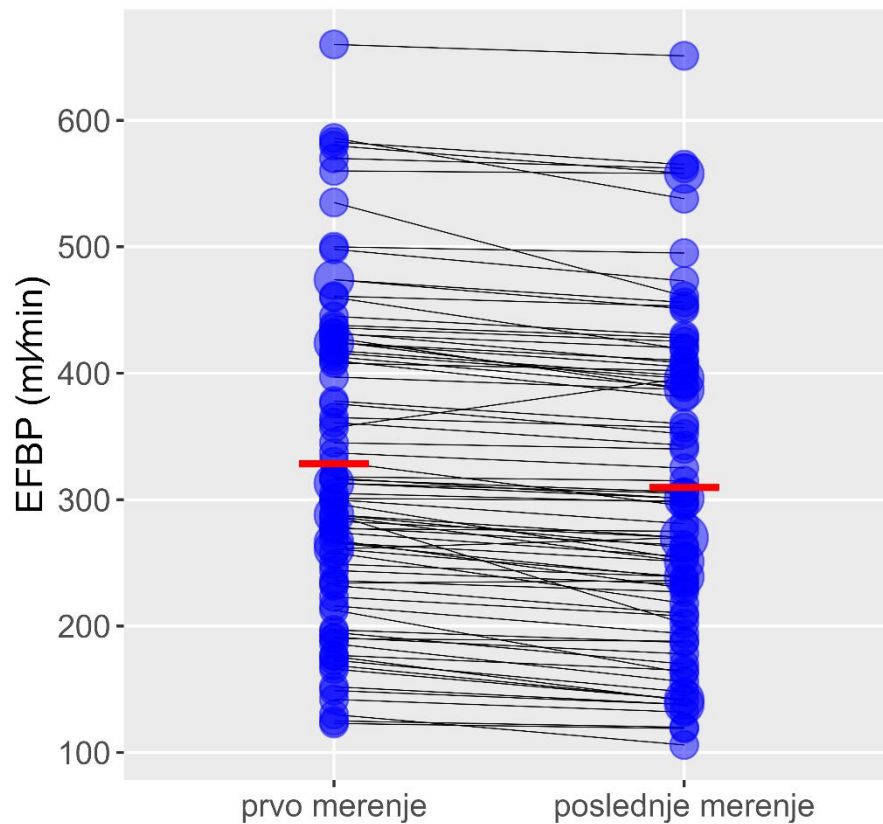
Prosečna vrednost JGF izmerene metodom klirensa DTPA pri prvom merenju iznosila je $60,1 \pm 27,9$ ml/min/1,73m², dok je pri drugom merenju iznosila $58,0 \pm 28,3$ ml/min/1,73m², što je statistički značajna razlika ($t=4,455$; $p<0,001$). Došlo je do značajnog sniženja vrednosti JGF tokom posmatranog perioda (Grafikon 8).



Grafikon 8. Individualne vrednosti JGF izmerene metodom klirensa DTPA ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

EFEKTIVNI BUBREŽNI PROTOK PLAZME

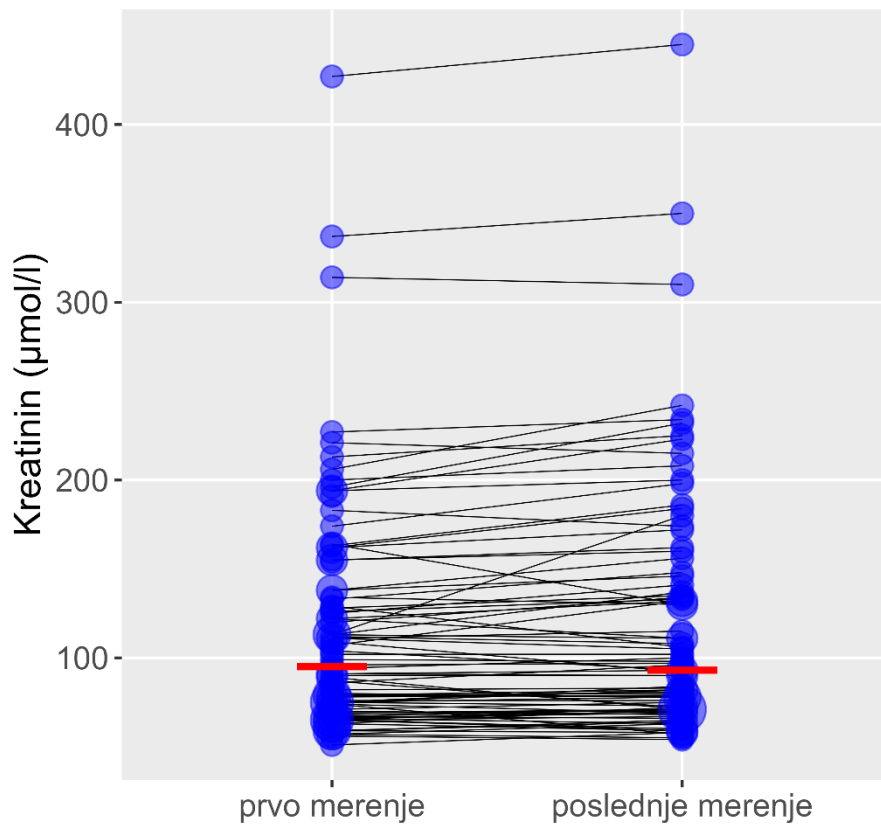
Prosečna vrednost EBPP pri prvom merenju iznosila je $328,3 \pm 125,9$ ml/min, dok je pri drugom merenju iznosila $309,6 \pm 125,8$ ml/min, što je statistički značajna razlika ($t=10,283$; $p<0,001$). Došlo je do značajnog sniženja vrednosti efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP tokom posmatranog perioda (Grafikon 9).



Grafikon 9. Individualne vrednosti efektivnog bubrežnog protoka plazme EBPP ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

KREATININ

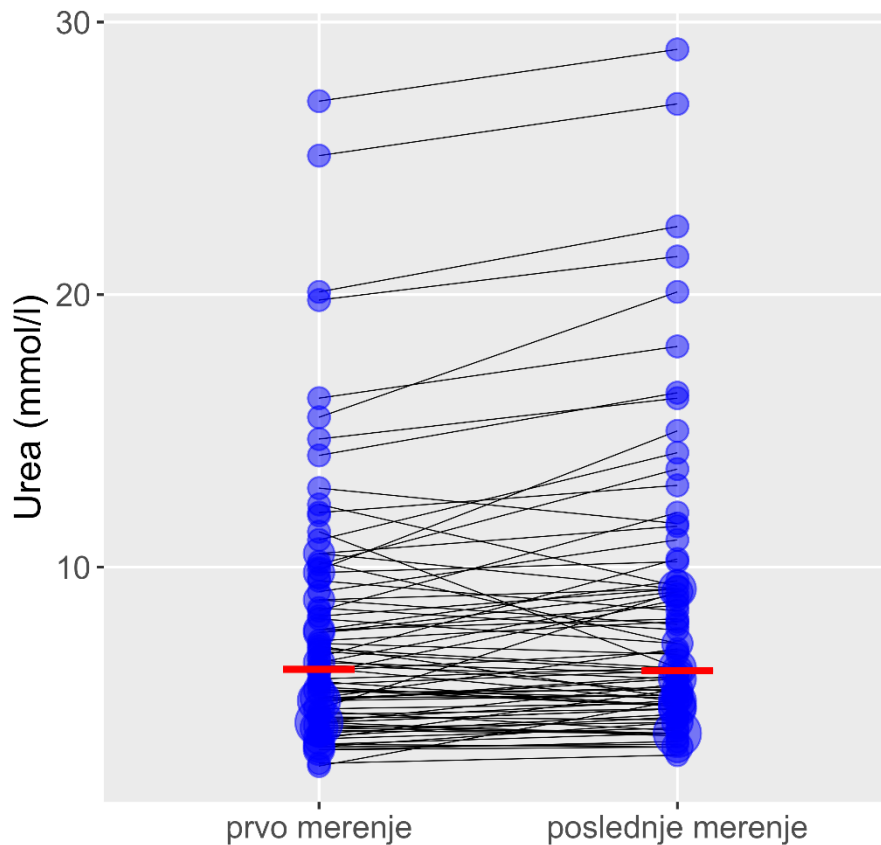
Prosečna vrednost koncentracija serumskog kreatinina, najčešće korišćenog biomarkera u proceni JGF, pri prvom merenju iznosila $116,73 \pm 64,8 \mu\text{mol/l}$ (medijana $94,0 \mu\text{mol/l}$; opseg $51,0-427$), dok je pri drugom merenju prateći opadajanje JGF koncentracija porasla i iznosila je $120,15 \pm 70,47 \mu\text{mol/l}$ (medijana $93,0 \mu\text{mol/l}$; opseg $54,0-445,0$) (Grafikon 10).



Grafikon 10. Individualne vrednosti serumske koncentracije kreatinina ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava medijanu.

UREA

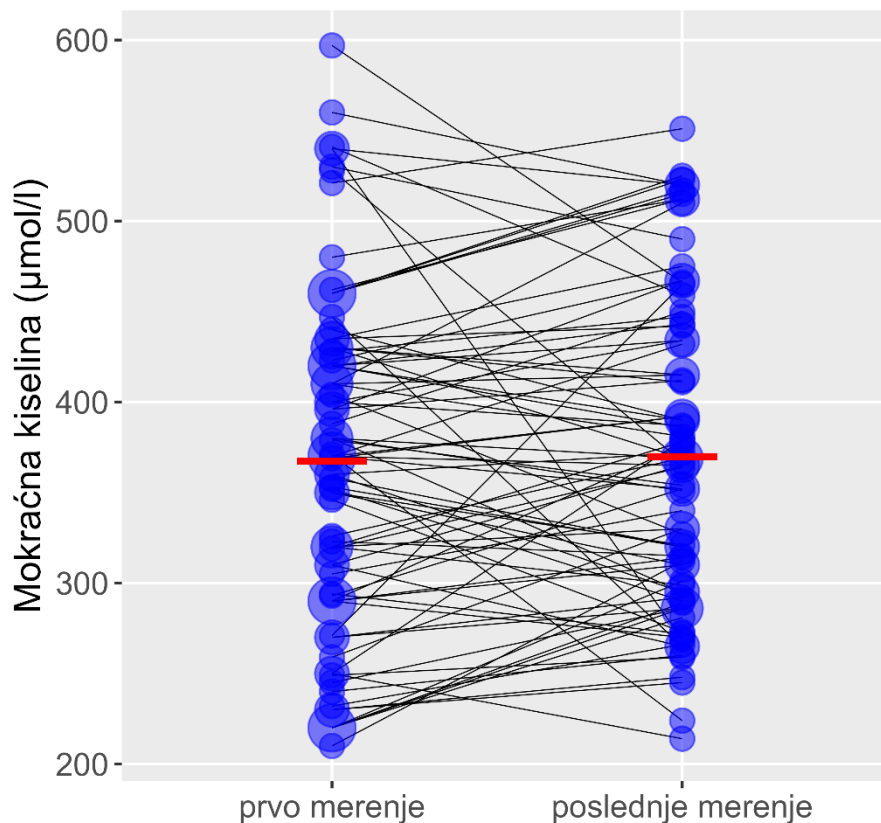
Medijana vrednosti serumske koncentracije uree pri prvom merenju iznosila je 6,2 mmol/l (opseg 2,7-27,1) ($as=7,6$), dok je pri drugom merenju iznosila 6,2 mmol/l (opseg 3,1-29,0) ($as=8,1$), što je statistički značajna razlika ($Z=3,124$; $p=0,002$). Došlo je do značajnog povećanja vrednosti serumske koncentracije uree tokom posmatranog perioda (Grafikon 11).



Grafikon 11. Individualne vrednosti serumske koncentracije uree ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava medijanu.

MOKRAĆNA KISELINA

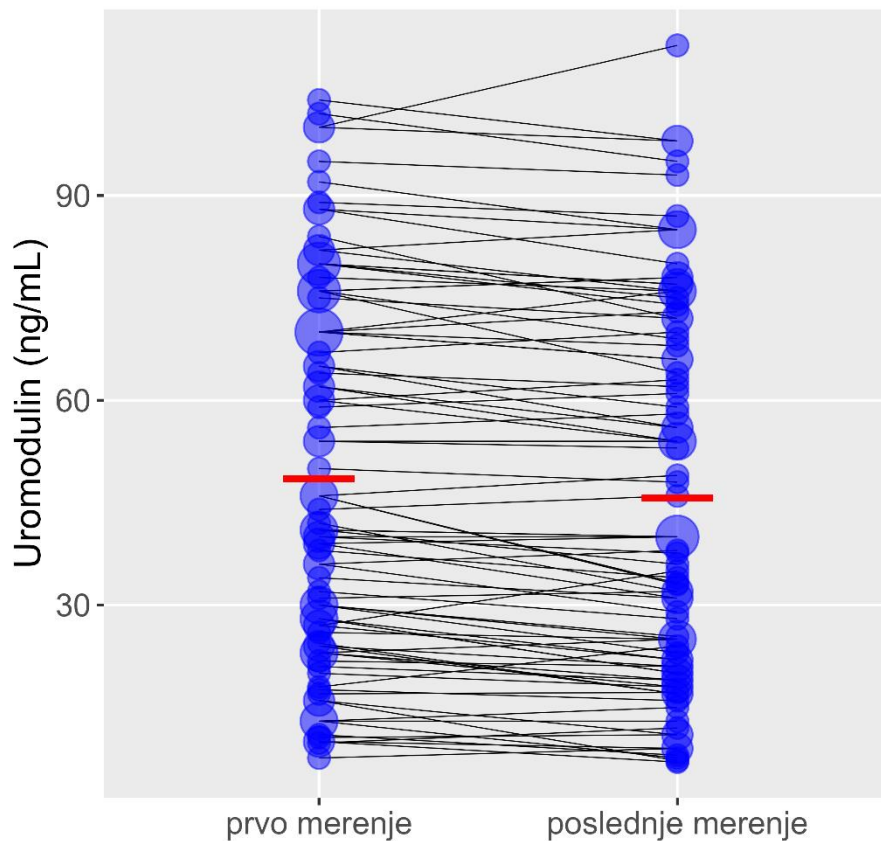
Prosečna vrednost serumske koncentracije mokraćne kiseline pri prvom merenju iznosila je $367,3 \pm 91,6$ $\mu\text{mol/l}$, dok je pri drugom merenju iznosila $369,9 \pm 85,2$, što nije statistički značajna razlika ($t=12,025$; $p=0,725$) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Individualne vrednosti serumske koncentracije mokraćne kiseline ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

UROMODULIN

Prosečna vrednost serumske koncentracije uromodulina pri prvom merenju iznosila je $48,5 \pm 27,2$ ng/ml, dok je pri drugom merenju iznosila $45,7 \pm 27,3$ ng/ml, što je statistički značajna razlika ($t=5,794$; $p<0,001$). Došlo je do značajnog sniženja vrednosti serumske koncentracije uromodulina tokom posmatranog perioda (Grafikon 13).



Grafikon 13. Individualne vrednosti serumske koncentracije uromodulina ispitanika (predstavljene plavim krugovima) pri prvom i drugom merenju. Veličina kruga zavisi od broja ispitanika sa istom vrednošću. Crne linije pokazuju smer ka vrednosti na sledećem merenju. Crvena crtica označava aritmetičku sredinu.

4.6. Linearna regresija sa JGF kao zavisnom varijablom

U postavljenom modelu linearne regresije sa JGF kao zavisnom varijablom, uromodulin je identifikovan kao statistički značajan prediktor vrednosti JGF pri prvom ($p < 0,001$) i drugom ($p < 0,001$) merenju.

Regresiona jednačina pri prvom merenju ima oblik:

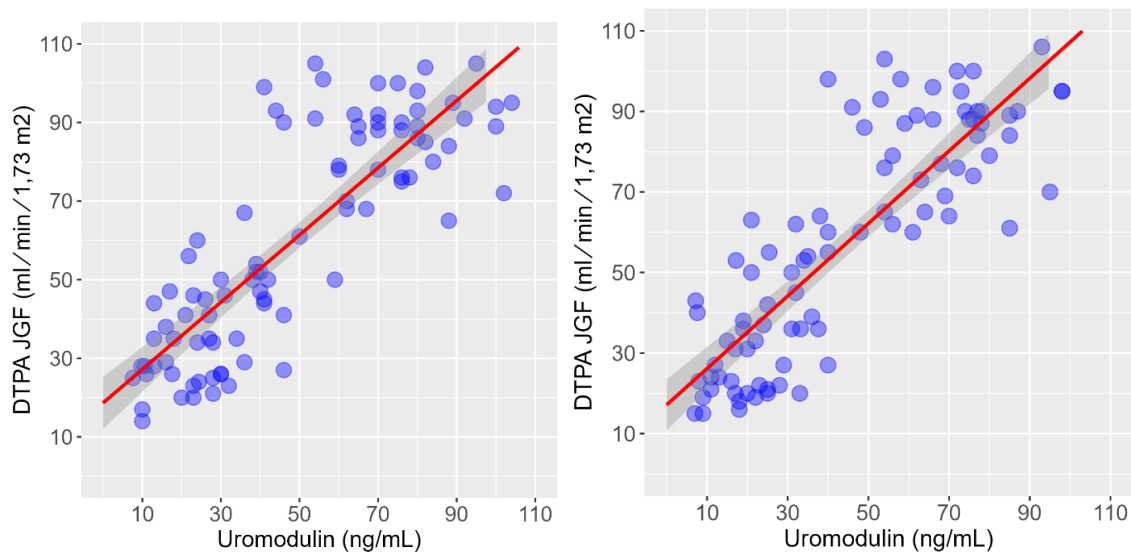
$$\mathbf{JGF = 20,2 + 0,9 \times Uromodulin}$$

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije sniženje vrednosti JGF određene metodom klirensa DTPA za jednu jedinicu mere praćeno je sniženjem vrednosti serumske koncentracije uromodulina od 0,9. Model opisuje 67,8% varijabiliteta zavisne varijable (Grafikon 24).

Regresiona jednačina pri drugom merenju ima oblik:

$$\mathbf{JGF = 18,1 + 0,9 \times Uromodulin}$$

Kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije sniženje vrednosti JGF određene metodom klirensa DTPA za jednu jedinicu mere praćeno je sniženjem vrednosti serumske koncentracije uromodulina od 0,9. Model opisuje 70,4% varijabiliteta zavisne varijable (Grafikon 14).



Grafikon 14. Odnos vrednosti serumske koncentracije uromodulina i JGF određene metodom klirensa DTPA pri prvom merenju (slika levo) i drugom merenju (slika desno) sa regresionom linijom i 95%-tnim intervalom poverenja

Oba regresiona modela su statistički značajna sa skoro identičnim regresionim jednačinama. Vrednost serumske koncentracije uromodulina se može koristiti kao prediktor vrednosti JGF određene metodom klirensa DTPA.

4.7. Linearna regresija sa uromodulinom kao zavisnom varijablom

U tabeli 27. prikazani su univarijantni i multivarijantni modeli linearne regresije sa vrednostima serumske koncentracije uromodulina kao zavisnom varijablom.

Tabela 27. Univarijantni i multivarijantni modeli linearne regresije sa vrednostima serumske koncentracije uromodulina kao zavisnom varijablom

Varijable	Univarijantna		Multivarijantna	
	B	p	B	p
Starost (godine)	-0,647	0,001	-0,310	0,223
Pol (žene/muškarci)	16,772	0,062	3,727	0,558
Holesterol ukupni	6,396	0,035	1,959	0,540
HDL holesterol	26,324	<0,001	20,588	0,019
LDL holesterol	5,508	0,150		
Trigliceridi	-2,937	0,360		
Apo A-I	19,495	0,061		
Apo B	14,851	0,216		
CRP	-4,135	0,107		
Fibrinogen	-5,365	0,119		
Glikemija	-21,718	<0,001	-15,939	0,003
HbA1C	-16,784	0,098		
ITM	-0,786	0,188		
Ca	-31,269	0,194		
Ca ⁺⁺	69,349	0,101		
P	-9,347	0,540		
Mg	-23,457	0,576		

LEGENDA: apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoprotein B, CRP – C reaktivni protein, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, ITM – Indeks telesne mase

U model multivarijantne linearne regresije sa vrednostima serumske koncentracije uromodulina pri prvom merenju kao zavisnom varijablom, uključene su one varijable koje su u univarijantnim modelima bile statistički značajne na nivou značajnosti 0,05. Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora. Model opisuje 29% variranja zavisne varijable.

Statistički značajni prediktori nižih vrednosti serumske koncentracije uromodulina bili su: niže vrednosti HDL-a ($B=20,588$; $p=0,019$) i više vrednosti glikemije ($B=-15,939$; $p=0,003$).

4.8. Analiza vrednosti serumske koncentracije uromodulina sa određivanjem cut-off vrednosti za JGF>60 ml/min/1,73m²

Srednje vrednosti i varijabilitet serumskih koncentracija uromodulina u odnosu na vrednost JGF prikazane su u tabeli 28 i grafikonu 15.

Tabela 28. Vrednosti serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika uključenih u istraživanje

Uromodulin	\bar{x}	sd	med	min	max	p-vrednost
JGF <60	26,5	11,9	26,5	7,6	59,0	
JGF 60-89	70,9	17,8	73,0	24,0	102,0	<0,001
JGF 90+	72,1	18,8	72,5	41,0	104,0	

LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije

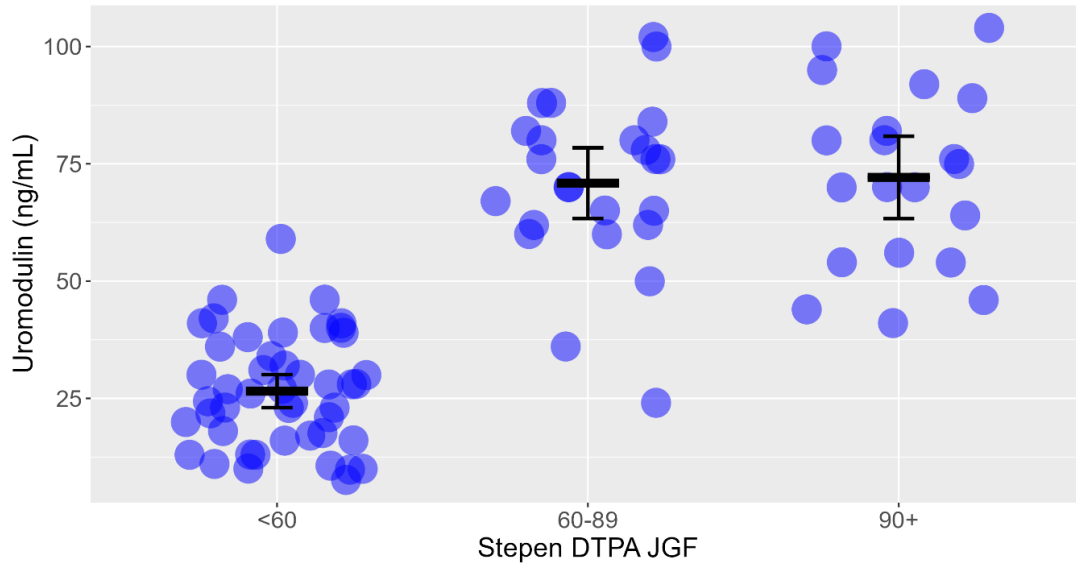
Kod ispitanika uključenih u istraživanje postoji statistički značajna razlika u vrednostima uromodulina u odnosu na vrednost JGF (F=98,884; DF=2, 87; p<0,001).

Statistička značajnost razlika između pojedinih grupa ispitanika prikazana je u tabeli 29.

Tabela 29. Statistička značajnost razlika između pojedinačnih grupa

JGF	<60	60-89
JGF 60-89	<0,001	
JGF 90+	<0,001	0,962

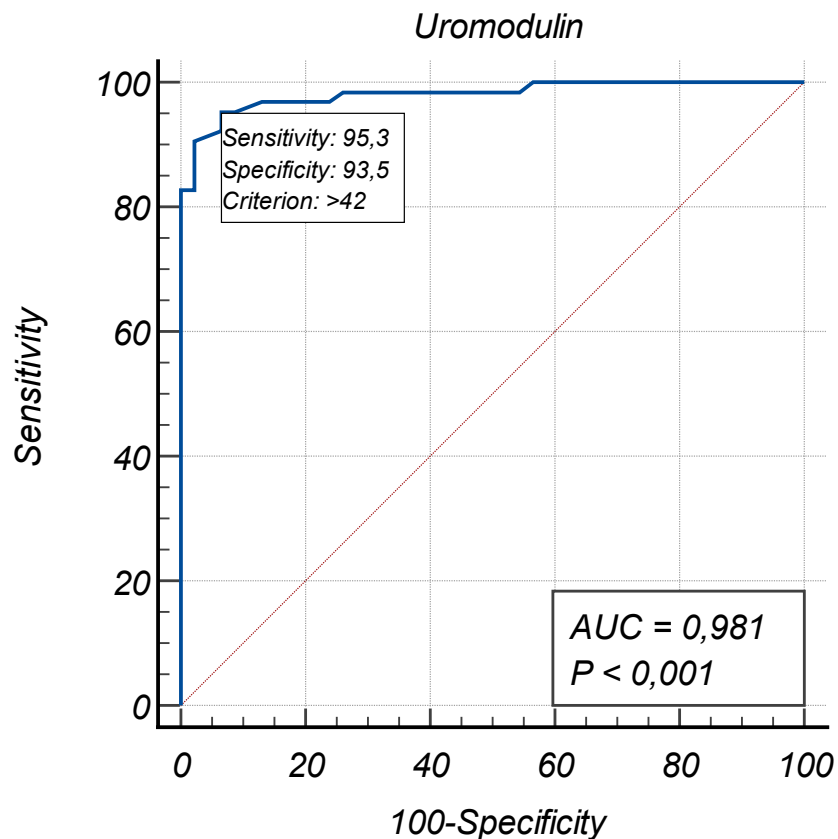
LEGENDA: JGF – jačina glomerulske filtracije



Grafikon 15. Individualne vrednosti serumske koncentracije uromodulina ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na JGF, sa aritmetičkom sredinom i 95% CI

Uromodulin ROC JGF>60 ml/min/1,73m²

Ocene tačnosti serumske koncentracije uromodulina u diskriminativnosti JGF>60 ml/min/1,73m² iznose: senzitivnost = 95,3% i specifičnost = 93,5%. Optimalna vrednost praga iznosi 42 ng/ml. Površina ispod krive iznosi 98,1% (95% CI 93,5-99,8) (p<0,001) (Grafikon 16).



Grafikon 16. Površina ispod krive sa vrednošću praga serumske koncentracije uromodulina za diskriminativnost JGF>60

5. Diskusija

Hronična bubrežna bolest nameće se kao globalni zdravstveni problem u 21. veku. Zahvaljujući napretku i usaglašavanju dijagnostičkih metoda i protokola u svetu, postalo je moguće pratiti morbiditet i mortalitet od HBB na globalnom nivou. Prema publikovanim studijama ukupan broj pacijenata obolelih od HBB u svetu, uključujući sve stadijume (I-V), prelazi 846 600 000 (177). Prevalencija pojedinih stadijuma HBB se razlikuje i iznosi ~13,5% za stadijume I-V, odnosno ~10,5% za stadijume III-V (178). Najviša prevalencija posmatrajući pojedinačne stadijume beleži se za stadijum III i iznosi 7,6%, dok je najniža za stadijumu V HBB i iznosi 0,1%. Prevalencija stadijuma I i II je približno ista (3,5% za stadijum I, 3,9% za stadijum II), dok je prevalencija stadijuma IV nešto viša od prevalencije stadijuma V i iznosi 0,4% (178). Broj pacijenata koji boluje od HBB raste, a porast se delom može pripisati i porastu broja obolelih od dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, oboljenja koja se smatraju najznačajnijim faktorima rizika za nastanak HBB (5). Tako u populaciji pacijenata obolelih od dijabetesa u SAD prevalencija stadijuma III-IV iznosi preko 25%, u populaciji pacijenata u stadijumu predijabetesa nešto iznad 14%, dok je u populaciji pacijenata kod kojih je isključeno prisustvo dijabetesa prevalencija stadijuma III-IV nepunih 5% (179). Prema istom izvoru prevalencija HBB kod obolelih od hipertenzije iznosi gotovo 36%, a više nego dvostruko je niža u populaciji pacijenata u stanju pred-hipertenzije (~14,5%), odnosno više nego trostruko niža u populaciji normotenzivnih pacijenata (~10%) (179).

Značajan broj obolelih od HBB, čini da HBB snažno doprinosi morbiditetu i mortalitetu od nezaraznih bolesti (5). Poseban problem predstavljaju troškovi lečenja HBB, koji su značajnije porasli širom sveta otkrićem tehnika zamene bubrežne funkcije, u drugoj polovini 20.-og veka. Uvođenje ovih metoda omogućilo je produženje života pacijentima kod kojih je HBB napredovala do terminalnog stadijuma (7). Kako raste broj obolelih od HBB logično je predvideti da će doći i do porasta broja pacijenata koji će zahtevati terapiju zamene bubrežnih funkcija. Tako se smatra da će se broj sa sadašnjih 2,5 miliona, 2030. godine udvostručiti na 5,4 miliona pacijenata kojima će biti potrebna terapija zamene bubrežnih funkcija. Zbog visoke cene koštanja ove vrste terapije, ona je u mnogim zemljama nedovoljno dostupna. Procenjuje se da broj slučajeva prerane smrti kod odraslih usled nedostupnosti terapije zamene bubrežnih funkcija iznosi između 2,3 i 7,1 miliona širom sveta (8).

Podatak koji dodatno ukazuje na javnozdravstveni značaj HBB, jeste činjenica da se mortalitet usled HBB povećava. Ovo oboljenje je prema dostupnim podacima jedno od retkih nezaraznih bolesti kod kojeg porast stope mortaliteta iznosi preko 40% u poslednje dve decenije (5). Predviđanja su da će do 2040. godine HBB postati 5. najčešći uzrok smrti u svetu (6).

Zbog svega pomenutog svakodnevno se ulažu naporu u cilju razvijanja metoda koje bi omogućile što ranije otkrivanje HBB i pravovremeno započinjanje terapije, kako bi se usporila progresija bolesti ka terminalnom stadijumu, a istovremeno snizila stopa mortaliteta usled HBB.

Klasične markere bubrežne funkcije, koji se koriste u svakodnevnom radu, karakterišu brojni nedostaci. Tako procenjenu (preračunatu) vrednost JGF na osnovu

serumskih koncentracija kreatinina i cistatina C karakteriše nepreciznost usled nelinearnog odnosa JGF i koncentracija pomenutih serumskih markera (83).

Najznačajniji nedostatak serumskog kreatinina kao biomarkera jeste zakasneli porast nivoa kreatinina u odnosu na gubitak funkcionalnog parenhima bubrega. Promene serumskog nivoa kreatinina uočavaju se tek kada je polovina funkcionalnog parenhima bubrega izgubljena (83, 84).

Albuminurija, koja takođe predstavlja jedan od svakodnevno korišćenih markera u proceni funkcionalnog statusa bubrega, neadekvatan je marker kod tubulointersticijalnih bolesti bubrega, zbog činjenice da kod ovih pacijenata porast albuminurije može da izostane. Sličan scenario sreće se i kod pacijenata obolelih od kardiovaskularnih bolesti, kao i kod pacijenata sa bubrežnom bolešću uzrokovanom dijabetesom, kod kojih se u preko 30% slučajeva utvrđuju fiziološke vrednosti koncentracije albumina u urinu (85, 86).

U cilju prevazilaženja pomenutih nedostataka, svakodnevno se ulažu naporu u iznalaženje novih markera bubrežne funkcije, koji bi omogućili otkrivanje HBB u početnim, asimptomatskim stadijumima i tako bili superiorniji u odnosu na postojeće biomarkere.

Do sada je ispitivan čitav niz biomarkera koji ukazuju na oštećenja glomerula, ili tubulointersticijuma. Kod većine biomarkera još uvek se čeka na utvrđivanje upotrebne vrednosti na većim uzorcima pacijenata, dok je kod nekih utvrđena ograničena upotrebljivost, ili su se pokazali neprikladnim za upotrebu u svakodnevnoj praksi (180).

Od biomarkera koji ukazuju na oštećenje proksimalnog tubula, strukture čije je oštećenje od primarnog značaja u progresiji HBB, najčešće su ispitivani KIM-1, NGAL i

L-FABP (89, 180, 181). Pored pomenutih biomarkera tubulointersticijalnog oštećenja, u poslednjoj deceniji pažnja se sve češće posvećuje i uromodulinu, proteinu koji je otkriven sredinom 20.-og veka i koji je dugi niz godina bio zapostavljen. Ovom se biomarkeru pripisuju različiti efekti i karakteristike koje su u vezi kako sa oboljenjima bubrega, tako i oboljenjima drugih organa i organskih sistema.

Poznato je da uromodulin predstavlja efikasnu odbranu od urinarnih infekcija izazvanih E. coli. Zahvaljujući vezivanjem za tip-1 fimbrijalni FimH uropatogene E. coli, uromodulin dozno zavisno sprečava vezivanje E. coli za receptor urotela uroplakin Ia (163, 164). U studijama sprovedenim na uromodulin “knock-out” miševima utvrđena je značajno veća učestalost infekcija urinarnog trakta u poređenju sa “wild-type” miševima (165, 166).

Takođe izostanak gena za uromodulin povećava sklonost ka spontanoj pojavi intrarenalnih kristala hidroksiapatita, kao i sklonost ka pojavi kristala kalcijuma indukovanoj eksperimentalom hiperoksalurijom, što se bar delom može objasniti karakteristikom uromodulina da snižava nivo kalcijuma u urinu, smanjujući rizik od nastanka supersaturacije kalcijum oksalatom i kalcijum fosfatom (165, 167, 168).

Efekti utvrđeni na životinjskim modelima potvrđeni su i u kliničkim studijama, kako u pogledu sprečavanja nastanka urolitijaze (169, 170), tako i u pogledu sprečavanja nastanka nekomplikovanih infekcija donjeg dela urinarnog trakta (171).

U akutnom oštećenju bubrega, pre svega po modelu oštećenja usled ishemije i reperfuzije, dolazi do značajnog pada u proizvodnji uromodulina, koji kod ovakve vrste oštećenja ispoljava antiinflamatorni efekat i inicira proces oporavka (154, 172). Na stepen i dužinu trajanja zapaljenske reakcije direktno utiče dužina trajanja deficita uromodulina,

a nedostatak se uspešno može nadoknaditi primenom egzogenog uromodulina, što dovodi do ublažavanja stepena oštećenja i ubrzavanja oporavka (131).

U slučaju nastanka HBB pretpostavlja se da uromodulin takođe poseduje protektivni efekat, s obzirom na činjenicu da je kod pacijenata sa HBB proizvodnja uromodulina po jedinici nefrona povećana (130, 154). U ranim fazama HBB, kod pacijenata sa oboljenjima bubrega bez vidljivog pada bubrežne funkcije sinteza uromodulina je povećana (134, 141), dok sa progresijom fibroze i gubitkom funkcionalnih nefrona dolazi do pada proizvodnje uromodulina, i sledstveno pada nivoa uromodulina kako opada JGF odnosno napreduje razvoj HBB (84, 130, 173).

Interpretacija izmerenog nivoa uromodulina u HBB može biti otežana zbog činjenice da pri padu broja funkcionalnih nefrona, preostali nefroni produkuju uromodulin većim kapacitetom od uobičajenog, održavajući nivo uromodulina određeno vreme nepromenjenim.

U cilju razlučivanja uloge uromodulina u HBB i utvrđivanju njegovog potencijala kao biomarkera bubrežne funkcije kod pacijenata sa HBB sprovedeno je istraživanje na populaciji obolelih od ove bolesti koji se leče u KCV. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta KCV – broj odobrenja 6-00-220, od 25.02.2019., a sprovedeno je u periodu 2019.-2022. godina kao kohortna prospektivna studija u dve tačke preseka: bazalno - prva tačka preseka prilikom uključivanja ispitanika u studiju, te nakon perioda od 24 meseca - drugi deo ispitivanja sproveden u ispitivanoj grupi bolesnika.

Prosečna starost svih ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije uključenih u istraživanje iznosila je 59,1 godinu, i iako nešto viša u poređenju sa prosečnom starošću u kontrolnoj grupi ispitanika, razlika nije bila statistički značajna.

Starija životna dob ispitanika sa HBB bila je i očekivana s obzirom na činjenicu da do pada JGF dolazi u starijem životnom dobu nezavisno od postojanja oboljenja bubrega. Smatra se da se pun kapacitet JGF razvija do druge godine života, održava se do 30. godine (182), i zatim postepeno opada, brzinom od 8 ml/min/1,73 m² po deceniji života (183, 184). Prevalencija HBB stoga je viša u starijem životnom dobu, te prema podacima studije Hill i saradnika prevalencija HBB (svi stadijumi) u četvrtoj deceniji života iznosi 13,7%, dok je u populaciji pacijenata u osmoj deceniji života prevalencija dvostruko viša i iznosi 27,9% (178). U prilog ovoj tvrdnji govore i izveštaji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD prema kojima prevalencija prva četiri stadijuma HBB iznosi 5,6% u starosnoj grupi 20-39 u poređenju sa 44% u starosnoj grupi iznad 70 godina života (179).

Uticaj starosne dobi na JGF je još uvek aktuelno pitanje, pri čemu ne postoji konsenzus po pitanju patološke osnove odnosno patološkog značaja ranih stadijuma HBB (poput stadijuma IIIa) kod pacijenata starije životne dobi, kod kojih su ostali biomarkeri poput albuminurije i serumskog kreatinina u fiziološkim granicama (185).

Grupu ispitanika sa HBB činilo je 51,1% (46) ispitanica i 48,9% (44) ispitanika. U pogledu uticaja pola na prevalenciju HBB slično uticaju starosne dobi, još uvek postoje kontroverze. Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD prevalencija prva četiri stadijuma HBB iznosi 14,9% kod osoba ženskog pola, u odnosu na 12,3% kod osoba muškog pola (179). Iako postoje i druge studije koje govore u prilog češćoj pojavi HBB kod osoba ženskog pola (178, 186), ovi podaci u suprotnosti su sa rezultatima eksperimentalnih studija koje ukazuju na protektivni efekat ženskih polnih hormona (estrogena (187)) i veće učestalosti HBB kod muškaraca (188-190).

Autori studija koji su se bavili ovim problemom saglasni su da u pogledu uticaja pola na nastanak i progresiju HBB postoji još uvek mnogo nepoznanica i da postoji potreba za novim istraživanjima u kojima bi se isključio uticaj socioekonomskih faktora i stila života (191) poput pušenja (192, 193), ili na primer izloženosti olovu (194). Takođe postoje ideje o potrebi za istraživanjima, koja bi potencijalno dovela do razvoja polno senzitivnih biomarkera bubrežne funkcije (195) i na taj način rešila problem nedostataka sadašnjih alata za procenu JGF, koji istina u obzir uzimaju korektivne faktore za pol prilikom izračunavanja JGF (191).

Viša vrednost ITM u ispitivanoj grupi obolelih od HBB nedijabetesne etiologije ($26,3 \text{ kg/m}^2$) u odnosu na vrednosti u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika ($23,9 \text{ kg/m}^2$) govore u prilog tezi o postojanju pozitivne korelacije između gojaznosti i HBB, odnosno pada JGF (196, 197). Prisustvo prekomerne količine masnog tkiva, naročito kada je u pitanju centralni tip gojaznosti, dovodi se u vezu sa smanjenjem JGF odnosno oštećenjem bubrežne funkcije (198). Međutim autori studija naglašavaju da gojaznost, kao faktor koji doprinosi nastanku i progresiji HBB, vrlo često prate i metabolički poremećaji poput dijabetesa, zatim hipertenzija i inflamacija te je ponekad teško izolovati uticaj gojaznosti na nastanak i progresiju HBB (196, 197).

Pri proceni glikemijskog i lipoproteinskog statusa, kako u kontrolnoj, tako i u grupi ispitanika sa HBB izmerene vrednosti parametara su se nalazile u fiziološkom opsegu. Međutim izmerene vrednosti glikemije i HbA1C bile su značajno niže u kontrolnoj grupi ispitanika ($4,8 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$; $5,3 \pm 0,5\%$) u poređenju sa grupom ispitanika sa HBB ($5,2 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$; $5,6 \pm 0,4\%$). Ovi rezultati u saglasnosti su sa rezultatima studija drugih istraživača. Uticaj dijabetesa na nastanak i progresiju HBB je poznat i opisan u većem broju studija (2,

4, 9, 10), međutim čak i kod normoglikemičnih osoba poput ispitanika u našem istraživanju više koncentracije glukoze u krvi, iako još uvek u fiziološkom rasponu, dovode se u vezu sa povećanim rizikom od nastanka i progresije HBB (173, 199, 200).

U pogledu lipoproteinskog statusa značajne razlike između kontrolne grupe i grupe ispitanika sa HBB utvrđene su između izmerenih vrednosti HDL-a ($1,5\pm 0,4$ mmol/l u kontrolnoj grupi i $1,3\pm 0,4$ mmol/l u grupi ispitanika sa HBB), pri čemu je i nivo Apo A I u grupi zdravih ispitanika bio viši. U većem broju publikovanih studija nizak nivo HDL holesterola dovodi se u vezu sa povećanim rizikom od slabljenja JGF (201, 202). Poznato je da HDL holesterol karakteriše antiapoptotična i antiinflamatorna aktivnost (203-205), te se snižavanjem nivoa HDL holesterola ovi efekti gube. Kod pacijenata obolelih od HBB, koju između ostalog karakteriše hronična inflamacija, ne samo da je nivo HDL-a snižen već je pored toga strukturno izmenjen i karakteriše ga kompromitovana antiinflamatorna aktivnost (206).

U prilog prisustva inflamacije u grupi ispitanika sa HBB govore i podaci o izmerenim koncentracijama CRP-a i fibrinogena koje su bile značajno više u grupi ispitanika sa HBB (CRP= $2,5\pm 1,8$ μ g/ml; fibrinogen $3,4\pm 0,8$ g/l) u odnosu na kontrolnu grupu (CRP= $1,6\pm 0,9$ μ g/ml; fibrinogen $3,0\pm 0,6$ g/l). I ovi rezultati u skladu su sa poznatim činjenicama da u složenoj patogenezi HBB neizostavno mesto ima čitav niz ranije pomenutih proinflamatornih medijatora, koji u vrlo kompleksnom sistemu međusobnih interakcija utiču na nastanak i progresiju HBB (9, 21, 22).

Pri evaluaciji funkcionog statusa bubrega u ovom istraživanju korišćeno je nekoliko metoda. Jačina glomerulske filtracije direktno je merena radioizotopskom metodom klirensa DTPA. Vrednosti JGF kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije ($60,1\pm 27,9$

ml/min/1,73m²) bile su značajno niže ($t=13,925$; $p<0,001$) u poređenju sa prosečnim vrednostima JGF određene metodom klirensa DTPA u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika ($107,6\pm 7,7$ ml/min/1,73m²). Isto tako pri uporednoj analizi vrednosti JGF u kontrolnoj grupi i grupama ispitanika sa pojedinačnim stadijumima HBB, utvrđeno je postojanje značajne razlike između svih grupa međusobno. S obzirom da su kontrolna grupa i grupe ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije formirane primarno na osnovu JGF, očekivano su izmerene statistički značajno niže vrednosti u grupi ispitanika sa HBB.

Značajna razlika između vrednosti izmerenih u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika i ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije utvrđena je i pri merenju efektivnog bubrežnog protoka plazme (kontrolna grupa $495,7\pm 48,9$ ml/min; ispitanici sa HBB $328,3\pm 125,9$ ml/min; $t=9,501$; $p<0,001$). Poredeći vrednosti izmerene u kontrolnoj grupi i grupama ispitanika u pojedinačnim stadijumima HBB, uočene su značajne razlike između kontrolne grupe i ispitanika sa HBB u stadijumima II ($405,4\pm 131,6$ ml/min; $p=0,002$), IIIa ($303,7\pm 45,0$ ml/min $p<0,001$), IIIb ($229,3\pm 32,0$ ml/min $p<0,001$) i IV ($185,9\pm 50,4$ ml/min $p<0,001$), dok razlika u odnosu na vrednosti kod ispitanika u I stadijumu HBB ($433,3\pm 49,0$ ml/min) nije bila značajna. U poređenju izmerenih vrednosti između grupa ispitanika sa HBB međusobno, značajne razlike izostale su između susednih stadijuma (I i II, II i IIIa, IIIa i IIIb, IIIb i IV).

Pri analizi serumskih koncentracija kreatinina, biomarkera koji se u svakodnevnoj praksi koristi u proceni JGF, značajno više vrednosti serumskog kreatinina izmerene su kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije (medijana $95,0$ $\mu\text{mol/l}$; opseg $51,0-427,0$), u poređenju sa zdravim ispitanicima (medijana $67,5$ $\mu\text{mol/l}$; opseg $58,0-86,0$) ($U=406,5$; $p<0,001$). Međutim značajne razlike između vrednosti u kontrolnoj grupi utvrđene su tek

u poređenju sa vrednostima kod ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb (127,5 μ mol/l; opseg 109,0-194,0; $p < 0,001$) i stadijumu IV (192,5 μ mol/l; opseg 120,0-427,0; $p < 0,001$); dok razlike u odnosu na ispitanike u stadijumima I (66,5 μ mol/l; opseg 56,0-113,0), II (75,0 μ mol/l opseg 51,0-111,0) i IIIa (100,5 μ mol/l; opseg 74,0-155,3) nisu bile značajne. U poređenju izmerenih vrednosti između preostalih grupa ispitanika sa HBB međusobno, značajne razlike izostale su između susednih stadijuma (II i IIIa, IIIa i IIIb, IIIb i IV), odnosno stadijuma I i stadijuma II i IIIa. Analizom izmerenih vrednosti i u našem istraživanju potvrđena je činjenica da do značajnog porasta nivoa serumskog kreatinina dolazi tek nakon gubitka polovine bubrežne funkcije (JGF \sim 60 ml/min/1,73m²) (83, 84), pri čemu je razlika između kontrolne grupe i stadijuma IIIa bila na granici statističke značajnosti ($p=0,059$).

Serumski nivo uree koritisti se takođe u proceni funkcije bubrega, međutim zbog nedostataka od manjeg je značaja u poređenju sa kreatininom (207, 208). Iako do porasta serumskog nivoa uree dolazi sa padom funkcije bubrega, do porasta može doći i kod pojave krvarenja u gastrointestinalnom traktu, dehidracije, kataboličkih stanja i ishrane bogate proteinima (209, 210). S druge strane niska serumska koncentracija uree javlja se u slučaju gladovanja, ishrane siromašne proteinima, ili pak kod oboljenja jetre (211).

Pri analizi izmerenih vrednosti serumskih koncentracija uree medijana izmerenih vrednosti kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je 6,2 mmol/l (opseg 2,7-27,1) i bila je značajno niža u poređenju sa vrednostima izmerenim kod zdravih ispitanika iznosila 4,7 mmol/l (opseg 2,1-7,2), ($U=478,5$; $p < 0,001$). Međutim pri analizi izmerenih vrednosti kod ispitanika u zasebnim stadijumima HBB značajne razlike u vrednostima serumske koncentracije uree utvrđeno je samo između ispitanika u stadijumu IV (12,0

mmol/l; opseg 6,1-27,1) i svih ostalih grupa, odnosno ispitanika sa HBB u stadijumu IIIb (9,2 mmol/l; opseg 6,5-11,3) i kontrolne grupe ispitanika, odnosno ispitanika sa HBB u stadijumima (4,5 mmol/l; opseg 3,8-6,9) i II (4,7 mmol/l; opseg 2,7-8,8).

Još slabija upotrebna vrednost, kao biomarkera bubrežne funkcije u našem istraživanju, prikazana je pri analizi izmerenih serumskih koncentracija mokraćne kiseline. Prosečna vrednost serumske koncentracije mokraćne kiseline, je kao i u slučaju serumske koncentracije kreatinina i uree, kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije bila značajno viša ($370,3 \pm 100,6 \mu\text{mol/l}$) u poređenju sa vrednostima izmerenim u kontrolnoj grupi ispitanika ($274,6 \pm 51,2 \mu\text{mol/l}$), ($t=6,039$; $p<0,001$). Međutim pri analizi razlika između ispitanika u pojedinačnim stadijumima HBB značajne razlike utvrđene su samo između vrednosti izmerenih u kontrolnoj grupi, ispitanika sa HBB u stadijumima I ($305,6 \pm 87,9$) i II ($347,8 \pm 88,3$), u odnosu na vrednosti izmerene kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije u stadijumima IIIb ($436,8 \pm 108,9$) i IV ($429,1 \pm 66,6$).

Serumski cistatin C se danas sve češće koristi umesto kreatinina u proceni JGF ili se u procesu preračunavanja JGF koristi zajedno za kreatininom (CKD EPI). U poređenju sa kreatininom, prednosti cistatina C kao biomarkera bubrežne funkcije su izostanak uticaja starosne dobi, pola, mišićne mase i načina ishrane pacijenata (65). U prilog bolje upotrebne vrednosti govore i rezultati prikupljeni tokom ovog istraživanja. Prosečne vrednosti izmerene u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije ($1,44 \pm 0,70 \text{ mg/l}$) bile su značajno više u poređenju sa vrednostima izmerenim kod zdravih ispitanika ($0,76 \pm 0,07 \text{ mg/l}$), ($t=8,625$; $p<0,001$). Pri poređenju među pojedinačnim podgrupama ispitanika razlike u serumskoj koncentraciji nisu bile značajne samo za svaki susedni stadijum HBB (I i II; II i IIIa itd., sa izuzetkom IIIb i IV), kao i između kontrolne grupe i ispitanika u

stadijumu II, što ukazuje na bolji potencijal ovog biomarkera u distinkciji pojedinačnih stadijuma HBB u poređenju sa kreatininom.

Uz pomenute biomarkere bubrežne funkcije u ovom istraživanju analizirana je i serumska koncentracija uromodulina, kao novog potencijalnog biomarkera bubrežne funkcije. Prosečna vrednost serumske koncentracije uromodulina kod ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije iznosila je $48,5 \pm 27,2$ ng/ml i bila je značajno niža u poređenju sa vrednostima u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika kod kojih je iznosila je $80,6 \pm 21,5$ ng/ml ($t=4,938$; $p<0,001$). Značajne razlike između serumskih koncentracija uromodulina kod zdravih ispitanika i ispitanika sa HBB utvrđeni su i studiji Fedak i saradnika, pri čemu su izmerene koncentracije bile više od koncentracija izmerenih u našoj studiji – zdravi ispitanici $191,2$ ng/ml ($89,1$ – $299,1$ ng/ml), ispitanici sa HBB $68,8$ ng/ml ($38,2$ – $109,9$ ng/ml) ($p<0,001$) (174).

Pri detaljnijoj analizi i poređenju vrednosti serumskih koncentracija uromodulina u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika i ispitanika u pojedinačnim stadijumima HBB, značajna razlika utvrđena je između kontrolne grupe i ispitanika sa HBB u stadijumu IIIa ($34,8 \pm 10,8$ ng/ml; $p<0,001$), IIIb ($25,7 \pm 10,6$ ng/ml; $p<0,001$) i IV ($21,3 \pm 10,5$ ng/ml; $p<0,001$), dok je između kontrolne grupe i ispitanika sa HBB u stadijumu I ($72,18 \pm 18,8$ ng/ml; $p=0,575$), stadijumu II ($70,9 \pm 17,8$ ng/ml; $p=0,373$) razlika postojala, ali nije bila značajna. Isto tako značajna razlika nije postojala između koncentracija serumskog uromodulina izmerenog kod ispitanika u stadijumu I i II, odnosno stadijumima IIIa, IIIb i IV međusobno.

Nešto više vrednosti serumskih koncentracija uromodulina izmerene su u studiji Steubl i saradnika, u kojoj se takođe uočava pad serumskih koncentracija uromodulina sa napredovanjem oštećenja bubrežne funkcije. Izmerene koncentracije iznosile su u

kontrolnoj grupi $167,6 \pm 53,6$ ng/ml, $111,0 \pm 42,6$ ng/ml u HBB stadijumu I, $107,3 \pm 49,5$ ng/ml u stadijumu II, $83,9 \pm 37,7$ ng/ml u stadijumu IIIa, $61,7 \pm 37,0$ ng/ml u stadijumu IIIb te $38,1 \pm 19,1$ ng/ml u stadijumu IV HBB. Pri tome je postojanje statistički značajne razlike izostalo između ispitanika u grupama sa HBB u stadijumima I i II (84).

Slični rezultati publikovani su i u studiji Fedak i saradnika. Statistički značajne razlike u izmerenim vrednostima utvrđene su između kontrolne grupe (zdravi ispitanici $191,2$ ng/ml) i stadijuma HBB II-V. Pad vrednosti serumskih koncentraciji uromodulina i u ovoj studiji zabeležen je sa progresijom HBB odnosno sa padom JGF. Medijana vrednosti serumskih koncentracija iznosila je $149,5$ ng/ml u stadijumu I, $97,8$ ng/ml u stadijumu II, $97,4$ ng/ml u stadijumu IIIa, $65,3$ ng/ml u stadijumu IIIb, $34,6$ ng/ml u stadijumu IV HBB. Između izmerenih vrednosti u različitim stadijumima HBB postojale su značajne razlike izuzev između stadijuma II i IIIa (174).

U većem broju studija publikovani rezultati u saglasnosti su sa rezultatima našeg istraživanja (84, 173, 174), iako se upoređivanjem izmerenih apsolutnih vrednosti koncentracija uromodulina (serumskih ili plazmatskih) uočava izvesna varijabilnost. Varijabilnost se može pripisati različitim populacijama ispitanika, relativno maloj veličini uzorka, različitim metodima korišćenim za određivanje koncentracije uromodulina i nepostojanjem standardne procedure rukovanja uzorcima. S obzirom na proteinsku prirodu uromodulina neizbežno je da odmrzavanjem i zamrzavanjem, kao i dužim čuvanjem uzorka pre analize dolazi do promena koje utiču na konačan rezultata merenja. Poznato je da urinarni uromodulin ima veliku sklonost ka stvaranju agregata(polimera), dok je u slučaju serumskog uromodulina ta sklonost manja (131). U studiji Youhanna i saradnika utvrđeno je da način manipulisanja uzorkom kao i uslovi i dužina čuvanja uzoraka pre

analize utiču na stabilnost uromodulina u uzorcima urina (212). Stoga je logično za pretpostaviti da bi razlike između izmerenih vrednosti u različitim studijama smanjile uvođenjem standardne procedure za čuvanje i pripremu uzoraka seruma za analizu.

Korelacionom analizom ispitivana je povezanost između izmerenih vrednosti parametara bubrežne funkcije i serumskih koncentracija uromodulina. Statistički značajna jaka povezanost utvrđena je između vrednosti serumске koncentracije uromodulina i JGF određene radioizotopskom metodom klirensa DTPA ($r=0,83$; $p<0,001$), pri čemu su niže vrednosti serumске koncentracije uromodulina povezane sa nižim vrednostima JGF. Istovetna povezanost utvrđena je i između serumске koncentracije uromodulina i efektivnog bubrežnog protoka plazme ($r=0,71$; $p<0,001$).

Pozitivna korelacija između serumskih koncentracija uromodulina i JGF utvrđena je i u studijama drugih autora. Tako je pozitivna korelacija ($r = 0.82$) utvrđena između serumskih koncentracija uromodulina i JGF izračunate CKD-EPI (kreatinin-cistatin c) formulom u studiji Fedak i saradnika sprovedenoj na 170 ispitanika sa HBB u stadijumima I-V (174).

Međutim u studijama nekih autora poput Thornley i saradnika, izmerene su više serumске koncentracije uromodulina u grupi od 65 ispitanika sa HBB u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih, a utvrđena je i pozitivna korelacija između serumskih koncentracija uromodulina i kreatinina kod pacijenata obolelih od HBB (130). Slični rezultati prikazani su i u studiji Prajczner i saradnika, sprovedenoj na 77 ispitanika sa HBB, pri čemu su sa padom JGF utvrđene niže urinarne i više serumске koncentracije uromodulina (124).

U prilog rezultatima naše studije pak govore i rezultati studije Risch i saradnika, koji su na uzorku od nepunih 300 ispitanika starije životne dobi utvrdili da su serumske koncentracije uromodulina niže kod nižih vrednosti JGF ($r = 0,38$) (173). Snažna pozitivna korelacija ($r=0,80$) između koncentracija uromodulina u plazmi i JGF potvrđena je i u ranije pominjanoj studiji Steubl i saradnika, koja je sprovedena na uzorku od nešto preko 350 pacijenata obolelih od HBB (84).

Nasuprot pozitivnoj povezanosti serumskih koncentracija uromodulina i JGF, odnosno efektivnog bubrežnog protoka plazme, negativna povezanost utvrđena je između vrednosti serumske koncentracije uromodulina i serumske koncentracije kreatinina ($r_s = -0,72$; $p < 0,001$), serumske koncentracije uree ($r_s = -0,69$; $p < 0,001$), serumske koncentracije mokraćne kiseline ($r = -0,37$; $p < 0,001$) i serumske koncentracije cistatina C ($r = -0,64$; $p < 0,001$). Slični rezultati publikovani su u gore pomenutim studijama, te je tako u studiji Fedak i saradnika utvrđena negativna povezanost serumskih koncentracija uromodulina i kreatinina ($r = -0,77$), odnosno cistatina C ($r = -0,78$) (174). Parametri negativne korelacije serumskog uromodulina izračunati su i u studiji Steubl i saradnika – kreatinin ($r = -0,76$), cistatin C ($r = -0,79$), urea ($r = -0,72$) (84). U studiji Risch i saradnika utvrđena je nešto slabija, ali i dalje negativna povezanost uromodulina i standardnih biomarkera bubrežne funkcije - kreatinin ($r = -0,39$), cistatin C ($r = -0,42$), urea ($r = -0,30$) (173).

Nakon perioda od 24 meseca u grupi ispitanika sa HBB nedijabetesne etiologije sprovedeno je ponovno određivanje funkcionalnog statusa bubrega pri čemu je kod većine korišćenih parametara procene bubrežne funkcije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između izmerenih vrednosti. Tako je prosečna vrednost JGF izmerene

radioizotopskom metodom klirensa DTPA pri prvom merenju iznosila $60,1 \pm 27,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, dok je nakon 24 meseca vrednost bila snižena na $58,0 \pm 28,3$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ($t=4,455$; $p<0,001$). Očekivano i prosečna vrednost efektivnog bubrežnog protoka plazme bila je snižena nakon posmatranog perioda – prvo merenje $328,3 \pm 125,9$ ml/min; poslednje merenje $309,6 \pm 125,8$ ml/min; ($t=10,283$; $p<0,001$).

Nasuprot padu JGF i EBPP, koncentracija serumskog kreatinina, najčešće korišćenog biomarkera u proceni JGF, pri prvom merenju iznosila $116,73 \pm 64,8$ $\mu\text{mol/l}$, a na drugom merenju je prateći opadajanje JGF koncentracija porasla i iznosila je $120,15 \pm 70,47$ $\mu\text{mol/l}$. Porast srednjih vrednosti koncentracija utvrđen je i pri analizi prosečnih vrednosti serumskih koncentracija uree - medijana vrednosti serumske koncentracije uree pri prvom merenju $7,6 \pm 4,6$ mmol/l (medijana $6,2$ mmol/l, opseg $2,7-27,1$), pri drugom merenju $8,4 \pm 5,7$ mmol/l (medijana $6,2$ mmol/l, opseg $3,1-29,0$). U posmatranom periodu došlo je i do neznatnog porasta izmerenih prosečnih vrednosti serumske koncentracije mokraćne kiseline – pri prvom merenju $367,3 \pm 91,6$ $\mu\text{mol/l}$, pri drugom merenju $369,9 \pm 85,2$ $\mu\text{mol/l}$.

Pad vrednosti JGF u ispitivanoj populaciji pratio je i statistički značajan pad serumske koncentracije uromodulina pri čemu je pri prvom merenju prosečna koncentracija iznosila $48,5 \pm 27,2$ ng/ml, a pri drugom merenju $45,7 \pm 27,3$ ng/ml ($t=5,794$; $p<0,001$).

Korelacionom analizom između izmerenih vrednosti parametara bubrežne funkcije i serumskih koncentracija uromodulina u drugoj tački preseka, utvrđena je, kao i pri prvom, bazalnom merenju, pozitivna povezanost sa vrednostima JGF i EBPP, kao i negativna

povezanost sa izmerenim vrednostima serumskih koncentracija kreatinina, uree i mokraćne kiseline.

U postavljenom modelu linearne regresije sa vrednošću JGF kao zavisnom varijablom uromodulin je bio statistički značajan prediktor vrednosti JGF pri prvom ($p < 0,001$) i drugom ($p < 0,001$) merenju. Regresione jednačine pri prvom i drugom merenju bile su gotovo identične, i prema njima je snižavanje vrednosti JGF za jednu jedinicu mere praćeno snižavanjem vrednosti serumске koncentracije uromodulina od 0,9. Stoga se vrednost serumске koncentracije uromodulina može koristiti u dugoročnom praćenju progresije bolesti kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije.

U cilju identifikacije prediktora viših koncentracija uromodulina postavljen je model multivarijantne linearne regresije sa vrednostima serumске koncentracije uromodulina kao zavisnom varijablom, pri čemu su u model uključene varijable koje su u univarijantnim modelima bile statistički značajne na nivou značajnosti 0,05 (pol, starost, ukupni holesterol, HDL holesterol i glikemija). Od uključenih varijabli, kao statistički značajni prediktori nižih vrednosti serumске koncentracije uromodulina identifikovani su više vrednosti glikemije ($B = -15,939$; $p = 0,003$) i niže vrednosti HDL holesterola ($B = 20,588$; $p = 0,019$). Ovi rezultati u saglasnosti su sa ranije pomenutim činjenicama da se više koncentracije glukoze u krvi i kod normoglikemičnih ispitanika dovode u vezu sa nastankom i progresijom HBB (173, 199, 200), pri čemu pad JGF prati pad serumskih koncentracija uromodulina. Pored uticaja glikemije na bubrežnu funkciju, gubitak bubrežne funkcije dovodi se u vezu i sa dislipidemijama (192), odnosno procesom ateroskleroze (193). Iako u postavljenom modelu LDL ($p = 0,150$), trigliceridi ($p = 0,360$),

ApoA-I ($p=0,061$) i ApoB ($p=0,216$) nisu identifikovani kao značajni prediktori serumskih koncentracija uromodulina, nivo HDL holesterola identifikovan je kao prediktor čije će niže koncentracije ukazivati na niže koncentracije uromodulina, a time posredno i na niže vrednosti JGF. Ovakav rezultat može se dovesti u vezu sa rezultatima studija koje ukazuju da je visok nivo HDL holesterola povezan sa manjim rizikom od slabljenja JGF (201), dok se nasuprot tome niže vrednosti HDL holesterola češće sreću kod osoba sa nižom vrednošću JGF, odnosno postoji snažna povezanost niskog nivoa HDL holesterola i slabljenja JGF (202).

U cilju dodatne evaluacije mogućnosti upotrebljivosti uromodulina u proceni vrednosti JGF ispitanici uključeni u studiju grupisani su prema vrednosti JGF u tri grupe i to: $JGF < 60$; $JGF 60-89$ te $JGF \geq 90$ ml/min/1,73m². U pogledu izmerenih serumskih koncentracija uromodulina utvrđena je značajna razlika između grupa $JGF 60-89$ ($70,9 \pm 17,8$ ng/ml) i $JGF \geq 90$ ($72,1 \pm 18,8$ ng/ml) i grupe $JGF < 60$ ($26,5 \pm 11,9$ ng/ml) ($< 0,001$), međutim ne i između grupa $JGF 60-89$ i $JGF \geq 90$. U cilju utvrđivanja dijagnostičke tačnosti serumskih koncentracija uromodulina radi diskriminacije pacijenata sa vrednostima JGF ispod, odnosno iznad 60 ml/min/1,73m², utvrđena je vrednosti od 42 ng/ml za vrednost $JGF < 60$ ml/min/1,73m² (senzitivnost=95,3%; specifičnost=93,5%), što znači da izmerene serumske koncentracije uromodulina ispod 42 ng/ml upućuju na vrednost JGF ispod 60 ml/min/1,73m².

Ograničenja sprovedene studije

Sprovedeno istraživanje karakteriše nekoliko ograničenja. Na prvom mestu jeste ograničenje po pitanju regrutacije pacijenata u samo jednom centru, pri čemu uzorak nije

bio izuzetno velik, što ograničava mogućnost generalizacije dobijenih rezultata istraživanja.

Dodatno, način određivanja serumskih koncentracija uromodulina nije standardizovan te je i pored činjenice da je dosta rezultata u saglasnosti sa do sada publikovanim studijama, otežano poređenje izmerenih koncentracija sa podacima iz drugih studija.

Prednost sprovedenog istraživanja u odnosu na druge slične studije je ta što smo za određivanje JGF kao pokazatelja bubrežne funkcije koristili klirens DTPA, dok se u drugim studijama obično u određivanju JGF koristi neka od raspoloživih formula za preračunavanje vrednosti JGF na osnovu koncentracija dostupnih biomarkera. Dodatna prednost istraživanja jeste i činjenica da je kao biomarker korišćen serumski uromodulin, koji se u drugim istraživanjima pokazao superiornijim u odnosu na urinarni uromodulin.

6. Zaključci

1. Biomarkeri bubrežnog oštećenja od značaja su u ranom otkrivanju HBB i prevenciji dalje progresije već nastale bolesti, a jedan od potencijalnih biomarkera je uromodulin.
2. Serumske koncentracije uromodulina su statistički značajno niže kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, u odnosu na koncentracije serumskog uromodulina kod klinički zdravih ispitanika.
3. U odnosu na stadijume HBB serumske koncentracije uromodulina statistički značajno su niže kod ispitanika u III i IV stadijumu HBB u odnosu na ispitanike u I i II stadijumu HBB.
4. Kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, postoji statistički značajna jaka pozitivna korelacija između koncentracija serumskog uromodulina i izmerenih vrednosti JGF ($r=0,83$; $p<0,001$).
5. Kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, postoji statistički značajna jaka pozitivna korelacija između koncentracija serumskog uromodulina i izmerenih vrednosti EBPP ($r=0,71$; $p<0,001$).
6. Kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, postoji statistički značajna jaka negativna korelacija između koncentracija serumskog uromodulina i serumskih koncentracija kreatinina.
7. Kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, postoji statistički značajna srednje jaka negativna korelacija između koncentracija serumskog uromodulina i serumskih koncentracija uree, mokraćne kiseline i cistatina C.

8. Kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije, ne postoji statistički značajna korelacija između koncentracija serumskog uromodulina i koncentracija albumina i proteina u urinu.
9. U multivarijantnom modelu linearne regresije sa vrednostima serumske koncentracije uromodulina kao zavisnom varijablom, od ispitivanih prediktora (starost, pol, ukupni holesterol, HDL holesterol, glikemija), statistički značajni prediktori niže vrednosti serumske koncentracije uromodulina su niže vrednosti HDL holesterola i više vrednosti glikemije.
10. Kod pacijenata sa HBB nedijabetesne etiologije kod kojih su vrednosti JGF < 60 ml/min/1,73m², vrednost praga serumske koncentracije uromodulina iznosi 42 ng/ml (senzitivnost = 95,3% i specifičnost = 93,5%).
11. U postavljenom modelu linearne regresije sa JGF kao zavisnom varijablom pri prvom i drugom merenju uromodulin je identifikovan kao statistički značajan prediktor vrednosti JGF sa skoro identičnim regresionim jednačinama. Serumska koncentracija uromodulina može da se koristi u dugoročnom praćenju progresije bolesti kod bolesnika sa HBB nedijabetesne etiologije.

7. Literatura

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements.* 2013;3(1):1-150.
3. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35.
4. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
5. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022;12(1):7-11.
6. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052-90.
7. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1833-45.
8. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-82.
9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-23.
11. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prevenciju, dijagnostikovanje i lečenje hronične bolesti bubrega. 2013.
12. Macedo E, Mehta RL. Prerenal failure: from old concepts to new paradigms. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(6):467-73.
13. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1974-82.
14. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron.* 1993;64(1):32-6.
15. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med.* 2011;108(1):33-6.
16. Aeddula NR, Baradhi KM. Reflux Nephropathy. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
17. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981;241(1):F85-93.

18. Yamaguchi J, Tanaka T, Nangaku M. Recent advances in understanding of chronic kidney disease. *F1000Res*. 2015;4.
19. Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int*. 1996;50(5):1445-63.
20. Matovinović MS. 3. Podocyte Injury in Glomerular Diseases. *Ejifcc*. 2009;20(1):21-7.
21. Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *Ejifcc*. 2009;20(1):2-11.
22. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(2):193-202.
23. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension*. 2004;44(5):595-601.
24. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1):1-9.
25. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
26. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes*. 2017;66(1):14-6.
27. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.
28. Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(5):F473-85.
29. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
30. 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.
31. Quaggin SE, Kapus A. Scar wars: mapping the fate of epithelial-mesenchymal-myofibroblast transition. *Kidney Int*. 2011;80(1):41-50.
32. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):2974-84.
33. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(12):2417-20.
34. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):479-86.
35. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1344-6.
36. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1386-92.
37. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Cmaj*. 2008;179(11):1154-62.

38. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
39. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1069-77.
40. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3851-8.
41. Dawnay A, Wilson AG, Lamb E, Kirby JD, Cattell WR. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):384-8.
42. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-21.
43. Shihabi ZK, Konen JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. *Clin Chem*. 1991;37(5):621-4.
44. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
45. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
46. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2082-6.
47. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(2):227-30.
48. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med*. 1999;246(3):247-52.
49. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2305-13.
50. Johnson DW, Jones GR, Becker GJ, Mathew TH. Automated reporting of eGFR: a useful tool for identifying and managing kidney disease. *Med J Aust*. 2009;190(4):200-3.
51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
52. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1791-8.
53. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(1):18-33.
54. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):744-53.

55. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83.
56. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):763-73.
57. Macisaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):61-7.
58. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1404-12.
59. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(5):971-3.
60. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
61. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
62. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2353-5.
63. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9.
64. Čabarkapa V. Cystatin C: More than the marker of the glomerular filtration rate. *Medicinski pregljed.* 2015;68(5-6):173-9.
65. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.
66. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707.
67. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C, Bon C, Juillard L, Dubourg L, et al. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *Am J Nephrol.* 2016;44(1):63-70.
68. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2024-31.
69. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005;51(8):1420-31.

70. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82(4):445-53.
71. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839-48.
72. Garnett ES, Parsons V, Veall N. Measurement of glomerular filtration-rate in man using a ⁵¹Cr-edetic-acid complex. *Lancet.* 1967;1(7494):818-9.
73. Brändström E, Grzegorzcyk A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(5):1176-82.
74. Piepsz A, Tondeur M, Ham HR. Reproducibility of simplified techniques for the measurement of ⁵¹Cr-EDTA clearance. *Nucl Med Commun.* 1996;17(12):1065-7.
75. Odland B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström B. Is ¹²⁵I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int.* 1985;27(1):9-16.
76. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate-An Overview. *J Ren Nutr.* 2017;27(6):375-80.
77. Delanaye P, Jouret F, Le Goff C, Cavalier E. Concordance Between Iothalamate and Iohexol Plasma Clearance. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):329-30.
78. Bäck SE, Krutzén E, Nilsson-Ehle P. Contrast media as markers for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48(3):247-53.
79. Krutzén E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med.* 1984;104(6):955-61.
80. Jacobsson L. A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample. *Clin Physiol.* 1983;3(4):297-305.
81. Gates GF. Split renal function testing using Tc-99m DTPA. A rapid technique for determining differential glomerular filtration. *Clin Nucl Med.* 1983;8(9):400-7.
82. Eshima D, Taylor A, Jr. Technetium-99m (^{99m}Tc) mercaptoacetyltriglycine: update on the new ^{99m}Tc renal tubular function agent. *Semin Nucl Med.* 1992;22(2):61-73.
83. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(1):37-43.
84. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e3011.
85. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Muoneke VU, Mbanefo NR. Chronic kidney disease in children: Using novel biomarkers as predictors of disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(4):775-84.
86. Pichaiwong W, Homsuwan W, Leelahavanichkul A. The prevalence of normoalbuminuria and renal impairment in type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2019;92(2):73-80.
87. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, et al. Biochemical Markers of Renal Function. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):2018-40.

88. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR Estimation Using β -Trace Protein and β 2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):40-8.
89. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1).
90. Neuner-Jehle M, Denizot JP, Borbély AA, Mallet J. Characterization and sleep deprivation-induced expression modulation of dendrin, a novel dendritic protein in rat brain neurons. *J Neurosci Res.* 1996;46(2):138-51.
91. Dunér F, Patrakka J, Xiao Z, Larsson J, Vlamis-Gardikas A, Pettersson E, et al. Dendrin expression in glomerulogenesis and in human minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2504-11.
92. Asanuma K, Campbell KN, Kim K, Faul C, Mundel P. Nuclear relocation of the nephrin and CD2AP-binding protein dendrin promotes apoptosis of podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(24):10134-9.
93. Asanuma K, Akiba-Takagi M, Kodama F, Asao R, Nagai Y, Lydia A, et al. Dendrin location in podocytes is associated with disease progression in animal and human glomerulopathy. *American journal of nephrology.* 2011;33(6):537-49.
94. Kodama F, Asanuma K, Takagi M, Hidaka T, Asanuma E, Fukuda H, et al. Translocation of dendrin to the podocyte nucleus in acute glomerular injury in patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013;28(7):1762-72.
95. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, Rudd D. Nephrin - a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res.* 2014;2:21.
96. Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, Topuzovska S, Cekovska S, Spasovski G, Kostovski O, et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem.* 2020;39(1):83-90.
97. Huber TB, Simons M, Hartleben B, Sernetz L, Schmidts M, Gundlach E, et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet.* 2003;12(24):3397-405.
98. Mollet G, Ratelade J, Boyer O, Muda AO, Morisset L, Lavin TA, et al. Podocin inactivation in mature kidneys causes focal segmental glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(10):2181-9.
99. ElShaarawy A, Abdelmoneim Behairy M, Abdelhameed Bawady S, Abdelsattar HA, Shadad E. Urinary podocin level as a predictor of diabetic kidney disease. *Journal of Nephropathology.* 2019;8(3).
100. Abdel Rahman HS, Hadhoud K, Bakr HG, Youssef KM. Assessment of urinary podocin level as an early indicator in diabetic nephropathy. *Zagazig University Medical Journal.* 2019;25(5):682-8.
101. Kostovska I, Trajkovska KT, Cekovska S, Topuzovska S, Kavrakova JB, Spasovski G, et al. Role of urinary podocalyxin in early diagnosis of diabetic nephropathy. *Rom J Intern Med.* 2020;58(4):233-41.
102. Akankwasa G, Jianhua L, Guixue C, Changjuan A, Xiaosong Q. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. *Biomark Med.* 2018;12(8):927-35.

103. Zheng M, Lv LL, Ni J, Ni HF, Li Q, Ma KL, et al. Urinary podocyte-associated mRNA profile in various stages of diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2011;6(5):e20431.
104. Zeng J, Zhang X, Yu R, Tang Y, Luo WJ, Chen C, et al. [Research on the Combined Detection of Urine UmAlb and Urinary Nephryn, Podocalyxin in Podocyte of MKR Mice with Diabetic Nephropathy]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;46(5):722-5.
105. Hou J, Cheng Y, Hou Y, Wu H. Lower Serum and Higher Urine Immunoglobulin G Are Associated with an Increased Severity of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(6):777-84.
106. Yashima I, Hirayama T, Shiiki H, Kanauchi M, Dohi K. [Diagnostic significance of urinary immunoglobulin G in diabetic nephropathy]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1999;41(8):787-96.
107. Doi T, Moriya T, Fujita Y, Minagawa N, Usami M, Sasaki T, et al. Urinary IgG4 and Smad1 Are Specific Biomarkers for Renal Structural and Functional Changes in Early Stages of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2018;67(5):986-93.
108. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Transl Med*. 2021;19(1):105.
109. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*. 2019;11(3):1219-29.
110. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62(1):237-44.
111. Guo L, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in older patients with chronic kidney disease. *Aging Med (Milton)*. 2020;3(1):32-9.
112. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89-94.
113. Li A, Yi B, Liu Y, Wang J, Dai Q, Huang Y, et al. Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Immunol Res*. 2019;2019:5063089.
114. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85-90.
115. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. [L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease]. *Rinsho Byori*. 2014;62(2):163-70.
116. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639103.
117. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):405-14.
118. Liang D, Liu HF, Yao CW, Liu HY, Huang-Fu CM, Chen XW, et al. Effects of interleukin 18 on injury and activation of human proximal tubular epithelial cells. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(1):53-61.
119. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, et al. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetologia*. 2007;50(4):867-73.

120. Bartucci R, Salvati A, Olinga P, Boersma YL. Vanin 1: Its Physiological Function and Role in Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16).
121. Washino S, Hosohata K, Jin D, Takai S, Miyagawa T. Early urinary biomarkers of renal tubular damage by a high-salt intake independent of blood pressure in normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(3):261-8.
122. Hosohata K, Matsuoka H, Kumagai E. Association of urinary vanin-1 with kidney function decline in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1316-21.
123. Tamm I, Horsfall FL, Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1950;74(1):106-8.
124. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1896-903.
125. Cavallone D, Malagolini N, Serafini-Cessi F. Mechanism of release of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein from the kidney GPI-anchored counterpart. *Biochemical and biophysical research communications.* 2001;280(1):110-4.
126. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science.* 1987;236(4797):83-8.
127. Gosink J. Uromodulin — A new dawn for an old biomarker2020.
128. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta.* 1987;162(3):329-40.
129. Dawnay AB, Cattell WR. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease. *Clin Nephrol.* 1981;15(1):5-8.
130. Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (Lond).* 1985;68(5):529-35.
131. Micanovic R, Khan S, Janosevic D, Lee ME, Hato T, Srour EF, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Mononuclear Phagocytes in the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):841-56.
132. Srivastava R, Micanovic R, El-Achkar TM, Janga SC. An intricate network of conserved DNA upstream motifs and associated transcription factors regulate the expression of uromodulin gene. *J Urol.* 2014;192(3):981-9.
133. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, Shao X, et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *Embo j.* 2004;23(7):1657-68.
134. Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG, Van Eyk JE, Fu Q, Benjamin EJ, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):337-44.
135. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med.* 2013;19(12):1655-60.
136. Torffvit O, Melander O, Hultén UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans. *Nephron Physiol.* 2004;97(1):p31-6.
137. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int.* 1998;54(4):1150-6.

138. Rasch R, Torffvit O, Bachmann S, Jensen PK, Jacobsen NO. Tamm-Horsfall glycoprotein in streptozotocin diabetic rats: a study of kidney in situ hybridization, immunohistochemistry, and urinary excretion. *Diabetologia*. 1995;38(5):525-35.
139. Zimmerhackl LB, Pflaiderer S, Kinne R, Manz F, Schuler G, Brandis M. Tamm-Horsfall-Protein excretion as a marker of ascending limb transport indicates early renal tubular damage in diabetes mellitus type I. *J Diabet Complications*. 1991;5(2-3):112-4.
140. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, Paccaud F, Guessous I, Ehret G, et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):70-80.
141. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Brandtner EM, Geiger K, Fraunberger P, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens*. 2018;36(1):110-8.
142. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):284-95.
143. Steubl D, Block M, Herbst V, Schlumberger W, Nockher A, Angermann S, et al. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers*. 2017;22(2):171-7.
144. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol*. 2017;231:6-12.
145. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):525-44.
146. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80(4):338-47.
147. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(6):F1062-f76.
148. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem*. 2011;286(34):30200-10.
149. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem*. 2011;286(3):2224-35.
150. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, Ehrbar I, Yoshifuji A, Christensen EI, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int*. 2018;94(4):701-15.
151. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, Srour EF, Khan S, Hato T, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2172-82.
152. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman M, Heitmeier MR, Al-Aly Z, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(4):F999-1007.

153. Jian L, Fa X, Zhou Z, Liu S. Functional analysis of UMOD gene and its effect on inflammatory cytokines in serum of essential hypertension patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11356-63.
154. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3):452-61.
155. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Krämer BK, März W, Scherberich JE. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2201-10.
156. Kraus D, Wanner C. Uromodulin in the Bloodstream: Old Wine in a New Wineskin. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):1955-7.
157. Devuyt O, Pattaro C. The UMOD Locus: Insights into the Pathogenesis and Prognosis of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):713-26.
158. Ko YA, Yi H, Qiu C, Huang S, Park J, Ledo N, et al. Genetic-Variation-Driven Gene-Expression Changes Highlight Genes with Important Functions for Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):940-53.
159. Qiu C, Huang S, Park J, Park Y, Ko YA, Seasock MJ, et al. Renal compartment-specific genetic variation analyses identify new pathways in chronic kidney disease. *Nat Med.* 2018;24(11):1721-31.
160. Ledo N, Ko YA, Park AS, Kang HM, Han SY, Choi P, et al. Functional genomic annotation of genetic risk loci highlights inflammation and epithelial biology networks in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):692-714.
161. Olden M, Corre T, Hayward C, Toniolo D, Ulivi S, Gasparini P, et al. Common variants in UMOD associate with urinary uromodulin levels: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1869-82.
162. Ghirotto S, Tassi F, Barbujani G, Pattini L, Hayward C, Vollenweider P, et al. The Uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):2983-96.
163. Sokurenko EV, Chesnokova V, Dykhuizen DE, Ofek I, Wu XR, Krogfelt KA, et al. Pathogenic adaptation of *Escherichia coli* by natural variation of the FimH adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(15):8922-6.
164. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem.* 2001;276(13):9924-30.
165. Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(4):F795-802.
166. Raffi HS, Bates JM, Jr., Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol.* 2005;25(6):570-8.
167. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, Evan AP, Liang F, Khan SR, et al. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(3):F469-78.
168. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int.* 2013;84(1):130-7.
169. Argade S, Chen T, Shaw T, Berecz Z, Shi W, Choudhury B, et al. An evaluation of Tamm-Horsfall protein glycans in kidney stone formers using novel techniques. *Urolithiasis.* 2015;43(4):303-12.

170. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, Thorleifsson G, Edvardsson V, Sulem P, et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones—role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet*. 2010;6(7):e1001039.
171. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Shlipak MG, Devarajan P, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):744-51.
172. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y, Heitmeier MR, Bourgeois S, Ryerse J, et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(8):F1066-75.
173. Risch L, Lhotta K, Meier D, Medina-Escobar P, Nydegger UE, Risch M. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1755-61.
174. Fedak D, Kuźniewski M, Fugiel A, Wieczorek-Surdacka E, Przepiórkowska-Hoyer B, Jasik P, et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(12):995-1004.
175. Taylor AT. Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *J Nucl Med*. 2014;55(4):608-15.
176. Blafox MD, Merrill JP. Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearances. *Nephron*. 1966;3(5):274-81.
177. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96(5):1048-50.
178. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
179. Centers for Disease Control and Prevention Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021 [Available from: <https://nccd.cdc.gov/ckd/default.aspx>].
180. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med*. 2022;12(4).
181. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015;4(1):57-73.
182. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-7.
183. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29(5):496-507.
184. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31(2):155-63.
185. Delanaye P, El Nahas M, Glasscock RJ. The myth of the future burden of CKD in United States. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):171-2.
186. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-7.

187. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):515-33.
188. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001750.
189. Iseki K, Nakai S, Shinzato T, Nagura Y, Akiba T. Increasing gender difference in the incidence of chronic dialysis therapy in Japan. *Ther Apher Dial.* 2005;9(5):407-11.
190. Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(7):384-96.
191. Ricardo AC, Yang W, Sha D, Appel LJ, Chen J, Krousel-Wood M, et al. Sex-Related Disparities in CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):137-46.
192. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama.* 2004;291(7):844-50.
193. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int.* 2000;57(5):2072-9.
194. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, Hu H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *Jama.* 1996;275(15):1177-81.
195. Bairey Merz CN, Dember LM, Ingelfinger JR, Vinson A, Neugarten J, Sandberg KL, et al. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(12):776-83.
196. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):39-48.
197. de Boer IH, Katz R, Fried LF, Ix JH, Luchsinger J, Sarnak MJ, et al. Obesity and change in estimated GFR among older adults. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1043-51.
198. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):733-41.
199. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes.* 2017;8(5):172-86.
200. Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. *Kidney Int Suppl.* 2009(114):S3-11.
201. Ong KL, Waters DD, Fayyad R, Vogt L, Melamed S, DeMicco DA, et al. Relationship of High-Density Lipoprotein Cholesterol With Renal Function in Patients Treated With Atorvastatin. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2).
202. You A, Li Y, Tomlinson B, Yue L, Zhao K, Fan H, et al. Association Between Renal Dysfunction and Low HDL Cholesterol Among the Elderly in China. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644208.
203. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3090-100.
204. Rye KA, Barter PJ. Antiinflammatory actions of HDL: a new insight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1890-1.

205. Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008;7(5):365-75.
206. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A, Landmesser U. Dysfunctional HDL: from structure-function-relationships to biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:337-66.
207. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *Bmj.* 2006;333(7571):733-7.
208. McWilliam A, Macnab R. Laboratory tests of renal function. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2009;10(6):296-9.
209. Luke RG. Uremia and the BUN. *N Engl J Med.* 1981;305(20):1213-5.
210. Dunstan EJ. Urea/creatinine ratios, age, and gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1986;1(8493):1327.
211. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal function tests.[Updated 2020 Jul 20]. *StatPearls [Internet].* 2020.
212. Youhanna S, Weber J, Beaujean V, Glaudemans B, Sobek J, Devuyst O. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):136-45.

Lista skraćenica

HBB – Hronična bubrežna bolest

JGF – Jačina glomerulske filtracije

ACR – Odnos albumina i kreatinina

IgA – Imunoglobulin A

GBM – Glomerulska bazalna membrana

VEGF – Vaskularni endotelni faktor rasta

TGF- β – Transformišući faktor rasta β

EGF – Epidermalni faktor rasta

PDGF – Trombocitni faktor rasta

CSGF – Faktor stimulacije kolonija

FGF-2 – Fibroblastni faktor rasta-2 ()

^{51}Cr -EDTA – ^{51}Cr Etilenediamintetrasirćetna kiselina

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilen triamin pentasirćetna kiselina

TM – telesna masa

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

KIM-1 – Kidney injury molecule-1

NGAL - Lipokalin povezan s neutrofil gelatinazom

FABP – Liver fatty acid-binding protein

IL-18 – Interleukin 18

Vanin 1 – Vascular non-inflammatory molecule-1

IL-23 – Interleukin 23

IL-17 – Interleukin 17

EBPP – Efektivni bubrežni protok plazme

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

ITM – Indeks telesne mase

HbA1c - glikozilirani hemoglobin,

apo A-I – apolipoprotein A-I,

apo B – apolipoprotein B

CRP – C reaktivni protein

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

GGT – gama glutamil transferaza

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Одређивање серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном болести бубрега недијабетесне етиологије
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клинички центар Војводине, Центар за лабораторијску медицину
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Клиничка истраживања, докторске академске студије
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Испитивање значаја одређивања серумске концентрације уромодулина у процени функционог статуса бубрега код болесника са хроничном бубрежном болести недијабетесне етиологије спроведено је као кохортна проспективна студија у Центру за лабораторијску медицину КЦ Војводине у Новом Саду.</p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p> <p>д) узорци ткива: узорци венске крви, узорци урина</p> <p>ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____</p>

- е) текст, навести врсту _____
- ж) мапа, навести врсту _____
- з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- а) Excel фајл, датотека **.xlsx**
- б) SPSS фајл, датотека **.sav**
- в) PDF фајл, датотека **.pdf**
- г) Текст фајл, датотека **.docx**
- д) JPG фајл, датотека **.jpg**
- е) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- а) број варијабли **30**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **120 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак измедју поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, навести шта **Кохортна проспективна студија на репрезентативном узорку. Истраживање у популацији особа са хроничном болешћу бубрега.**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема и валидацијом добијених података.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у *Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.*

3.1.2. URL адреса *<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>*

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етичка комисија Клиничког центра Војводине, 25. фебруара 2019. године.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
 - б) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-делити под истим условима

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Марија Вукмировић Папуга, мајсеvp@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Марија Вукмировић Папуга, мајсеvp@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Марија Вукмировић Папуга, мајсеvp@gmail.com