

Република Српска - Универзитет у Нишу
Медицински факултет

Пријемни број:	11. 02. 2015.		
Орг. јединица:	В-	Број:	однос:
06	1737		

**Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet**

Ocena urađene doktorske disertacije

Klinički modaliteti kardioresalnog sindroma i značaj pojedinih biomarkera u njihovoj proceni

Kandidat: dr Danijela Tasić
Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu.

Članovi Komisije za ocenu teze:

1. Prof. dr Marina Deljanin Ilić, predsednik Komisije

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“

2. Prof. dr Sonja Radenković, mentor i član

Katedra za patofiziologiju Medicinski fakultet u Nišu, Univerzitet u Nišu Klinika za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Klinički centar Niš

3. Prof. dr Lazar Todorović, član

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Nišu, Univerzitet u Nišu Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš

4. Prof. dr Gordana Kocić, član

Katedra za biohemiju, Medicinski fakultet u Nišu, Univerzitet u Nišu

5. Prof. dr Mileta Poskurica, član

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu Klinika za nefrologiju, Klinički centar Kragujevac

1. Ciljevi rada:

- Utvrditi plazmatske koncentracije i aktivnost određenih biomarkera: BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C, CRP, IJ1-8, PAI-1, AOPP, MDA, HOD, HO, HD u grupi pacijenata sa različitim tipovima kardiorrenalnog sindroma i uporediti ih sa koncentracijama i aktivnošću kod zdravih pojedinaca.
- Uporediti koncentracije i aktivnost ispitivanih biomarkera u odnosu na tipove kardiorrenalnog sindroma i ustanoviti njihov značaj u mogućoj diferencijalnoj dijagnozi kliničkih modaliteta ovog sindroma.
- Utvrditi međuzavisnost svih ispitivanih parametara i njihovu korelaciju sa osnovnim elementima funkcije kardiovaskularnog i renalnog sistema, kao i sa osnovnim biohemijskim i hematološkim markerima.
- Analizirati markere strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca i bubrega (BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C), markere inflamacije (CRP, IJ1-8, PAI-1) i markere oksidativnog stresa (AOPP, MDA, HOD, HO, HD) i odrediti njihov značaj u pojedinim kliničkim modalitetima kardiorrenalnog sindroma.
- Na osnovu parametara inflamacije kod pacijenata sa kardiorrenalnim sindromom odrediti intenzitet inflamacije, u odnosu na kontrolu i podgrupe kliničke grupe.
- Kod pacijenata sa kardiorrenalnim sindromom odrediti intenzitet oksidativnog stresa u odnosu na kontrolnu grupu i podgrupe kliničke grupe.
- Utvrditi koji se od ispitivanih parametara izdvajaju kao nezavisni diferencijalno dijagnostički elementi za razvoj svih tipova kardiorrenalnog sindroma. Odrediti značaj ovih parametara nakon prilagođavanja za godine i jačinu glomerulske filtracije u multivarijantnom modelu logističke regresije.
- Ustanoviti koji se od ispitivanih parametara izdvajaju kao nezavisni markeri za razvoj akutnog i hroničnog kardiorrenalnog sindroma. Odrediti i njihov diferencijalno dijagnostički potencijal nakon prilagođavanja za godine i jačinu glomerulske filtracije u multivarijantnom modelu logističke regresije.
- Uporediti međusobno promene pojedinih parametara u nastanku pojedinih tipova kardiorrenalnog sindroma i utvrditi koji se parametar izdvaja kao najznačajniji.
- Izdvojiti za pojedine tipove kardiorrenalnog sindroma markere kojima se postiže najbolja procena rizika kod ovih pacijenata.

- Utvrditi koji od ispitivanih faktora rizika pokazuje povezanost sa povišenim vrednostima zadatih markera.

2. Hipoteze istraživanja

Osnovna hipoteza istraživanja polazi od pretpostavke da se uz pomoć određenih biomarkera, u korelaciji sa elementima funkcije kardiovaskularnog i renalnog sistema, može postaviti dijagnoza kardioresrenalnog sindroma, izdiferencirati klinički modalitet i utvrditi šta se izdvaja kao faktor rizika za njihov nastanak.

Osnovne hipoteze istraživanja su:

- Nemaju svi testirani biomarkeri istu prediktivnu vrednost u odnosu na tipove kardioresrenalnog sindroma.
- Ne utiču sve ispitivane varijable jednako na porast vrednosti testiranih biomarkera.
- Cistatin C je bolji marker bubrežne funkcije u odnosu na kreatinin, u svim tipovima kardioresrenalnog sindroma.
- MDRD formula za izračunavanje jačine glomerulske filtracije je jedan od važnih prediktora u određivanju akutnog i hroničnog oblika kardioresrenalnog sindroma, nezavisno od prirode primarnog poremećaja.
- Ispitanici sa kardioresrenalnim sindromom imaju visok stepen oksidativnog stresa.
- Ispitanici sa kardioresrenalnim sindromom imaju visok stepen inflamacije.
- Ispitanici sa kardioresrenalnim sindromom imaju izražene promene u serumskim koncentracijama PAI-1, kao markerom ne samo arteriosklerotskih, već i fibroznih oštećenja u kardioresrenalnom sindromu.

3. Ispitanici i metode istraživanja

3.1 Ispitanici

Studija je obavljena na Klinici za nefrologiju Kliničkog centra u Nišu, Klinici za kardiologiju KC Niš, Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu i Centru za medicinsku biohemiju KC Niš, u periodu od marta do novembra 2013.godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 114 ispitanika, starijih od 18 godina, oba pola, podeljenih na kliničku i kontrolnu grupu. Ispitanici su bili upoznati sa predmetom istraživanja i potpisali su informativni pristanak.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu (broj 01-6481-9) i sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i pravilima dobre kliničke prakse. Kontrolnu grupu činilo je 35 zdravih osoba, muškog i ženskog pola, koji su bili sličnih starosnih i polnih karakteristika kao i klinička grupa. Kod njih je na osnovu kliničko-anamnestičkih, laboratorijskih i funkcionalnih ispitivanja isključeno postojanje bilo kakvog patološkog procesa, pre uključenja u studiju. Studija je dizajnirana kao uporedna studija preseka. Osnovni kriterijumi za uključenje ispitanika sa udruženim oštećenjem funkcije srca i bubrega u studiju bili su:

- Postojanje „de novo“ ili ranije dijagnostikovane, klinički manifestne kardiovaskularne bolesti.

- Postojanje akutnog oštećenja bubrega ili prisustvo hronične bolesti bubrega u različitim stadijumima evolucije.

Svi pacijenti koji su imali malignu bolest, bilo koje etiologije, akutne i hronične inflamatorne bolesti drugih organskih sistema, klinički manifestne bolesti štitne žlezde isključeni su iz studije.

Kliničku grupu činilo je 79 ispitanika, od togaje bilo 40 (50,63%) muškaraca i 39 (49,37%) osoba ženskog pola, prosečne starosti $70,72 \pm 9,26$ godina. Na osnovu važeće klasifikacije kardiorrenalnog sindroma, klinička grupa je bila podeljena u pet podgrupa. U prvoj podgrupi je bilo 20 ispitanika, 12 (60,0%) muškaraca i 8 (40,0%) žena, prosečne starosti $68,40 \pm 11,09$ godina, sa dijagnozom akutnog pogoršanja funkcije srca, koje je dovelo do akutne disfunkcije bubrega ili njihovog oštećenja. Drugu podgrupu činilo je 22 ispitanika, 12 (54,5%) muškaraca i 10 (45,5%) žena, prosečne starosti $74,95 \pm 6,09$ godina, kod kojih je hronična, progresivna slabost srca usloвила hronično i progresivno pogoršanje funkcije bubrega. Treća podgrupa imala je 2 ispitanika, i oba su bila ženskog pola, prosečne starosti $67,00 \pm 4,24$, godine. One su lečene zbog akutnog pogoršanja funkcije bubrega, koja je dovela do akutne slabosti srca. Ova podgrupa nije bila detaljnije statistički obrađeni s obzirom na neadekvatan broj ispitanika. U četvrtoj podgrupi bilo je 22 ispitanika, 16 (12,1%) muškaraca i 6 (27,3%) žena, prosečne starosti $69,27 \pm 10,88$ godina, sa dijagnozom hronične bolesti bubrega, koja je dovela do akutne ili hronične disfunkcije srca. Petu podgrupu činila su 13 ispitanika, 10 (76,9%) muškaraca i 3 (23,1%) žena, prosečne starosti $70,15 \pm 6,40$ godina, sa akutnom ili hroničnom sistemskom bolešću, koja je dovela do sinhrono disfunkcije srca i bubrega.

Kod svih ispitanika određeni su osnovni klinički, funkcionalni, biohemijski i hematološki parametri, koji su uključivali: antropometrijski profil, procenu globalne funkcije bubrega, određivanje albuminsko-kreatinskog odnosa iz jutarnjeg urina, određivanje funkcionalne glomerulske rezerve, kao i funkcionalnog statusa kardiovaskularnog sistema (merenje krvnog pritiska, elektrokardiografski i ehokardiografski pregled).

3.2. Metode ispitivanja

3.2.1. Klinički i funkcionalni parametri

Krvni pritisak je meren aneroidnim svingomanometrom, marke «CK 112» proizvođača Spirit Medikal, prema aktuelnim preporukama za merenje krvnog pritiska. Merenje je ponavljano 3 puta, sa pauzom od pet minuta, a zatim je na osnovu dobijenih vrednosti za sistolni (SP) i dijastolni krvni pritisak (DP), računata srednja vrednost i izražena u milimetrima živinog stuba (mm/Hg). Računskim putem određene su vrednosti srednjeg arterijskog pritiska (SAP) i pulsog pritiska (PP).

Ehokardiografsko ispitivanje je obavljeno je u Kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra Niš, uz pridržavanje svih preporuka dobre kliničke prakse, Referenca na aparatu Tošiba BHCHOH 6000 (Toshiba Co, Tokuo, Japan)® sondom 2,5 MHz, transtorakalnim pristupom. Ovim pregledom određivani su sledeći funkcionalni i strukturni parametri: ejekciona frakcija srca (EF %), end-dijastolni dijametar leve komore (EDD), end-sistolni dijametar leve komore (ESD), debljina interventrikularnog septuma tokom dijastole (IVS) i debljina zadnjeg zida tokom dijastole (DZZ). Ejekciona frakcija procenjivana je korišćenjem Teicholz formule u M modu ili Simpsonovog pravila u volumetrijskom izračunavanju. Na osnovu Devereuh formule i navedenih parametara izračunata je masa leve komore (JIBM) u gramima.

Indeks mase leve komore (iLVM) dobijen je kao odnos između mase leve komore i površine tela (PT), sa napomenom da je hipertrofija postojala ako je $iLVM > 131 \text{ g/m}^2$ za muškarce, odnosno, $iLVM > 100 \text{ g/m}^2$ za žene. Debljina zida leve komore (RDZ), dobijena je kao odnos proizvoda dvostruke debljine zadnjeg zida u dijastoli i vrednosti endijastolnog dijametra leve komore. Geometrija leve komore je procenjena na osnovu dobijenih vrednosti kao ekscentrična, ako je debljina zida leve komore manja od 0,45cm i koncentrična, ukoliko je debljina zida leve komore veća od 0,45 cm.

Globalna funkcija bubrega procenjivana je na osnovu serumskih vrednosti kreatinina i ureje. Funkcionalna glomerulska rezerva, odnosno jačina glomerulske filtracije izračunata je korišćenjem sledećih formula: MDRD, CKD-EPI kreatin i CKD-EPI kreatinin-cistatin C, standardizovane prema serumskom kreatininu, i serumskom cistatinu C, starosti, rasi, polu MDRD formula za izračunavanje JGF, zahtevala je korišćenje NKDEP kalkulatora, a neophodni parametri za izračunavanje su, pored serumskih vrednosti kreatinina bili starost, pol i rasna pripadnost.

3.2.2. Laboratorijske analize

Uzorkovana krv je centrifugirana 15 minuta na 1000/obrtaja nakon čega je izdvojeno 5ml seruma, koji je zamrznut na -800 C. Hematološki parametri određivani su na Nihon Kohen Celltac OH ® japanske proizvodnje standardnom metodom, a osnovni biohemijski parametri na automatskom analizatoru sa fotometrijskim testom Marke ERBA Mannheim XJI 600® nemačke proizvodnje, sa komercijalno nabavljenim testovima marke ERBA Diagnostics Mannheim GMBH, Baden-Württemberg Germanu. Vrednosti elektrolita u serumu Ha, K i Ca, merene su na analajzeru marke Roche 9181®.

3.2.2.1. Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina

Serumske koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) određivane su kvantitativno nefelometrijskim testom na analajzeru «Orion Diagnostica»-«Turboh®». Test za merenje CRP-a označava tečnu fazu imunoprecipitacionog testa sa nefelometrijskim „end-point“ određivanjem. Antiserum CRP je razblaživan u puferu i dodavan određenoj količini seruma pacijenta. Nakon inkubacije, merena je disperzija svetlosti, uzrokovana kompleksima antigen-antitelo. Nastala disperzija svetlosti bila je direktno proporcionalna koncentraciji CRP-a u uzorku. Prekalibracija krive definisana je specifičnim parametrima na magnetnim karticama. Pomoću rastvora kalibratora koji se nalazi u sistemu, izvedena je „sing point“ kalibracija jedne tačke za proveru krive tokom testa. Rezultati su izraženi kao u jedinicama koncentracije mg/l.

3.2.2.2. Određivanje koncentracija BNP-a, troponina I, hs troponina T i CK MB

Koncentracije BNP, troponina I i CK MB, određivani su na aparatu Architect Abbott®, a hs troponin na T Cobas 411 Roche® u Centru za medicinsku biohemiju KC Niš. U uzorak plazme su dodavane mikropartikule sa antiserumom-BNP, a reakcija je procenjivana kao odnos količine BNP i relativnih lakih jedinica-RLUs „relative light units“. Jedinice u kojima je izražena koncentracija su bile pg/ml, sa referentnim vrednostima ispod 100pg/ml. Za utvrđivanje koncentracije troponina I korišćena je CMIA tehnologija. Pomoću rastvora kalibratora, koji se nalazi u imunoesej kompletu i koncentracije troponina I izvedena je standardna kriva tokom testa, a rezultati su izraženi u ng/ml.

3.2.2.3. Određivanje koncentracija AOPP, MDA, HOD, HO, HD, PAI-1, IL-8 i Cistatina C

Na Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu rađene su sledeće analize: produkti oksidativne modifikacije proteina u plazmi (AOPP), malondialdehid u plazmi (MDA), aktivnost ksantin oksidoreduktaze (HOD), ksantin oksidaze (HO) i ksantin dehidrogenaze (HD), interleukin 8 (IL-8), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1) i serumski cistatin C. Oksidacija proteina određivana je preko AOPGT u plazmi, pomoću hloramin T rastvora, sa kalijum-jodidom absorbovanim na talasnoj dužini od 340nm i izražena je u cM.

Malondialdehid (MDA) je, kao krajnji produkt lipidne peroksidacije, određivan u plazmi modifikovanom TBA (tiobarbiturna kiselina) metodom (Jied\ozu\¥ i cap., 1986). Koncentracija MDA izražena je u cmol/l. Aktivnost ksantin oksidaze (HO) merena je po metodi Kizaki i Sakurade, baziranoj na oslobađanju mokraćne kiseline, gde je ksantin korišćen kao substrat. Aktivnost je izražena u U/l. PAI-1 (DSE 100), IL-8 (D8000C) i cistatin C (DSCTCO) su mereni u plazmi, upotrebom komercijalnih EUSA kitova, R&D Systems, S)uantikine, Abingdon, United Kingdom.

3.3 Statistička obrada podataka

Statistička obrada rađena je u programskom paketu SPSS 16.0. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički, uz tekstualni komentar. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). Normalnost distribucije individualnih vrednosti ispitivana je Kolmogorov-Smirnov testom ili Shapiroilk-ovim testom u zavisnosti od veličine uzorka. Za ocenu značajnosti razlike (p) između ispitivanih vrednosti merenih kod dve grupe ispitanika korišćen je t-test ili Mann-Vitnijev U test, u zavisnosti od distribucije podataka. Za testiranje značajnosti razlike između više grupa korišćena je ANOVA ili Kruskal-Ballisov test u zavisnosti od distribucije podataka. Kao post hoc analiza kod ANOVA-e korišćen je Tukuev test, a kod Kruskal-Ballisovog testa Mann-Bhitnijev U test. Za testiranje statističke značajnosti razlika apsolutnih frekvencija među uzorcima korišćen je Fisher-ov test egzaktne verovatnoće, ukoliko je apsolutna frekvencija bila manja od 5. Za testiranje povezanosti nezavisnih promenljivih, sa kontinuiranom zavisnom promenljivom, primenjena je višestruka regresiona analiza. Za testiranje potencijalnih faktora sa dihotomnom zavisnom promenljivom korišćena je univarijanta i multivarijanta logistička regresija. Za ispitivanje jačine povezanosti između dve promenljive korišćena je korelaciona analiza, tj. koeficijent proste linearne korelacije za normalnu distribuciju ili Spirmanov koeficijent rang korelacije

za distribuciju, koja nije normalna. Statistička hipoteza testirana je na nivou značajnosti za rizik od $\alpha=0,05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p=0,05$.

4.Rezultati

Nije bilo značajnih odstupanja u demografskim karakteristikama između posmatranih grupa, a razlike su postojale u indeksu telesne mase, koji je bio značajno viši ($p<0,001$) kod ispitanika kliničke grupe. Značajne razlike nađene su i u parametrima krvnog pritiska, sa višim vrednostima sistolnog ($p<0,001$), dijastolnog ($p=0,031$), srednjeg arterijskog ($p=0,012$) i pulsog pritiska ($p=0,001$) u kliničkoj grupi.

Nakon poređenja osnovnih laboratorijskih parametara ispitanika kliničke i kontrolne grupe, dobijene su značajne razlike u sledećim vrednostima: hemoglobina ($p=0,048$), glikemije ($p<0,001$), kreatinina ($p<0,001$), mokraćne kiseline ($p=0,002$), ureje ($p<0,001$), albumina ($p=0,002$), urinarnog albuminsko-kreatininskog odnosa (UAK) ($p=0,030$), vrednosti fosfora ($p=0,049$), fosfokalcemičnog proizvoda ($p=0,035$) i koncentracije triglicerida ($p=0,001$).

Poređenjem parametara funkcionalnog i strukturnog statusa kardiovaskularnog sistema kliničke i kontrolne grupe dobijene su značajne razlike u vrednostima: EDD ($p<0,001$), ESD ($p<0,001$), IVS ($p=0,010$), DZZ ($p=0,001$), LVM ($p<0,001$), QT ($p=0,015$) i EF ($p<0,001$). RDZ i trajanje QPC nisu pokazali razlike u odnosu na kontrolu. Poređenjem parametara funkcionalnog statusa bubrežnog sistema kliničke i kontrolne grupe, dobijene značajne razlike u svim ispitivanim varijablama. Klirens kreatinina, računat MDRD formulom bio je značajno niži u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,001$), kao i računat preko EPI formule ($p<0,001$) i preko serumskog cistatina C ($p<0,001$).

Svi ispitivani biomarkeri pokazali su značajno više vrednosti u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu: BNP ($p<0,001$), cTnI ($p=0,001$), cTnhsT ($p<0,001$), cistatin C ($p<0,001$), AOPP ($p<0,001$), MDA ($p<0,001$), HOD ($p<0,001$), HO ($p<0,001$), HD ($p<0,001$), IL-8 ($<0,001$), PAI-1 ($<0,001$) i CRP ($<0,001$).

Poređenjem osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika ispitivanih podgrupa kliničke grupe nisu nađene razlike ni u jednom parametru: Između osnovnih hematoloških i biohemijskih parametara, sa značajnim razlikama između podgrupa, u vrednostima TIBC ($p=0,009$), ureje ($p=0,030$), UAK ($p=0,05$), Na ($p=0,014$), CK ($p=0,022$) i koncentracije triglicerida ($p=0,031$). Ostali ispitivani parametri nisu pokazali značajnost tokom poređenja.

Razlike između ispitivanih biomarkera, sa statističkom značajnošću koja je nađena u koncentracijama cTnhs ($p=0,025$), AOPP ($p=0,009$) i PAI-1 ($p=0,011$).

Vrednosti BNP, cTnI, cistatina C, MDA, HOD, HD, HO, IJ1-8 i C-reaktivnog proteina, nisu pokazale značajne razlike među ispitivanim podgrupama.

U podgrupama akutnog i hroničnog kardioresalnog sindroma analizirani su laboratorijski parametri. Izdvojile su se značajne razlike u vrednostima serumskog gvožđa ($p=0,019$), TIBC ($p=0,034$), kreatinina ($p=0,040$) i koncentraciji albumina ($p<0,001$) u podgrupi sa akutnim oblikom ovog sindroma.

Poređeni su i parametri funkcionalnog statusa kardiovaskularnog sistema (EDD, ESD, IVS, DZZ, JTBM, RDZ, QPC, QT i EF) u odnosu na oblik kardioresalnog sindroma, ali bez značajnih razlika u njihovim vrednostima. Poređenjem vrednosti ispitivanih biomarkera jedina značajnost dobijena je u vrednostima CRP-a ($p<0,001$).

Korelaciona analiza parametara anemije sa ejakcionom frakcijom i indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom glomerulskom rezervom bubrega u kliničkoj grupi je dokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih parametara: koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve, računane MDRD formulom ($r=0,498$, $p<0,001$), zatim istog parametra računatog pomoću EPI cistatin C formule ($r=0,361$, $rF=0,006$), kao i EPI kreatinin/cistatin C formule ($r=0,439$, $p<0,001$). Ostale pozitivne korelacije su bile: TSAT% i EPI cistatin C ($r=0,314$, $p=0,036$) i serumska koncentracija gvožđa i funkcionalna glomerulska rezerva (MDRD) ($r=0,327$, $p=0,030$). Značajna negativna korelacija postojala je između koncentracija hemoglobina i cistatina C ($r=-0,403$, $p<0,001$).

Istom statističkom analizom u kardioresalnom sindromu tip 1 su pronađene značajne pozitivne korelacije između sledećih parametara: koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) ($r=0,740$, $p=0,004$) i funkcionalne glomerulske rezerve (EPI kreatinin/cistatin C) ($r=0,540$, $p=0,031$), zatim koncentracije serumskog Fe i funkcionalne glomerulske rezerve (EPI cistatin C) ($r=0,685$, $p=0,042$) i TIBC i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) ($r=0,866$, $p=0,005$). Korelacionom analizom podataka u kardioresalnom sindromu tip 2 kao pozitivne korelacije izdvojile su se TSAT% i funkcionalna glomerulska rezerva (MDRD) ($r=0,593$, $p=0,033$), kao i serumsko Fe, koje je u pozitivnoj korelaciji sa istim parametrom bubrežne funkcije ($r=0,588$, $p=0,035$). Kod pacijenata sa kardioresalnim sindromom tip 4 postojala je značajna pozitivna korelacija između koncentracije hemoglobina i funkcionalne glomerulske rezerve (MDRD) ($r=0,797$, $p=0,010$).

Korelacionom analizom parametara metabolizma Ca i P sa ejakcionom frakcijom, indeksom mase leve komore i ispitivanom funkcionalnom rezervom bubrega u kliničkoj grupi statistički značajna pozitivna korelacija nađena je između između: fosfora i cistatina C ($r=0,353$, $p=0,008$), CahP i ejakcione frakcije ($r=0,280$, $p=0,045$) i CahP i cistatina C ($r=0,268$, $p=0,046$), dok je negativna korelacija uočena između: fosfora i MDRD ($r=-0,334$, $p=0,033$), fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,341$, $p=0,010$) i CahP i EPI cistatina C ($r=-0,277$, $p=0,039$).

Analizom istih podataka u prvoj kliničkoj podgrupi statistički značajna pozitivna korelacija nađena je između: cistatina C i alkalne fosfataze ($r=0,750$, $p=0,013$), a značajna negativna korelacija između: koncentracije fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,586$, $p=0,028$).

U podgrupi pacijenata sa drugim tipom kardioresalnog sindroma značajna pozitivna korelacija uočena je između: fosfora i cistatina C ($r=0,604$, $p=0,008$) i CahP i cistatina C ($r=0,579$, $p=0,012$), dok je negativna korelacija pronađena između: fosfora i MDRD ($r=-0,658$, $p=0,014$), fosfora i EPI cistatina C ($r=-0,499$, $p=0,035$) i CahP i MDRD ($r=-0,751$, $p=0,003$).

Korelacionom analizom ispitivanih biomarkera kod ispitanika u kliničkoj grupi utvrđene su pozitivne korelacije između koncentracija BNP-a i IJ1-8 ($r=0,387$, $p=0,006$), BNP-a i cTnhsT ($r=0,518$, $p=0,001$), BNP-a i cistatina C ($r=0,447$, $p=0,001$) i BNP-a i CRP-a ($r=0,306$, $p=0,046$), dok je negativna korelacija uočena između BNP-a i aktivnosti MDA ($r=-0,383$, $p=0,007$). Negativne korelacije postojale su između aktivnosti MDA i koncentracija IL-8 ($r=-0,237$, $p=0,038$), MDA i cTnhsT ($r=-0,321$, $p=0,009$) i MDA i cistatina C ($r=-0,315$, $p=0,005$). Aktivnost HOD stajala je u pozitivnoj korelaciji sa HD ($r=0,942$, $p<0,001$), a aktivnost HO u pozitivnoj vezi sa TnI ($r=0,522$, $p=0,009$) i negativnoj korelaciji sa HD ($r=-0,423$, $p<0,001$). Koncentracija IJ1-8 bila je u pozitivnoj vezi sa koncentracijama cTnhsT ($r=0,427$, $p<0,001$) i sa koncentracijama CRP-a ($r=0,411$, $p=0,001$), koncentracija PAI-1 sa koncentracijom cTnhsT ($r=0,558$, $p<0,001$), TnI sa koncentracijom cTnhsT ($r=0,852$, $p<0,001$), a cTnhsT sa cistatinom C ($r=0,338$, $p=0,006$) i CRP ($r=0,358$, $p=0,011$). Cistatin C stajao je u pozitivnoj vezi sa koncentracijom CRP-a ($r=0,510$, $p<0,001$).

Kod ispitanika sa kardioresalnim sindromom tip 1 korelaciona analiza je pokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih biomarkera: BNP-a i cTnhsT ($r=0,829$, $p=0,042$), BNP-a i cistatina C ($r=0,667$, $p=0,05$), BNP i CRP-a ($r=0,759$, $p=0,048$), aktivnosti HOD i HD ($r=0,924$, $p<0,001$), IJ1-8 i cTnhsT ($r=0,871$, $p<0,001$), IJ1-8 i cistatina C ($r=0,741$, $p<0,001$), cTnhsT i Cistatina C ($r=0,775$, $p=0,001$) i cistatina C i CRP-a ($r=0,768$, $p=0,004$). Značajna negativna korelacija postojala je između koncentracija MDA i IL-8 ($r=-0,579$, $p=0,007$), MDA i cTnhsT ($r=-0,564$, $p=0,028$) i MDA i CRP-a ($r=-0,737$, $p=0,006$). Ostali ispitivani parametri nisu pokazali značajnu korelaciju.

Uočene su pozitivne korelacije kod ispitanika sa kardioresalnim sindromom tip 2 između sledećih parametara: aktivnosti HOD i HD ($r=0,864$, $p<0,001$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,522$, $p=0,015$), IL-8 i TnI ($r=0,982$, $p=0,018$), IL-8 i CRP-a ($r=0,587$, $p=0,013$), cTnhsT i cistatina C ($r=0,480$, $p=0,044$), cTnhsT i CRP-a ($r=0,674$, $p=0,006$) i cistatina C i CRP-a ($r=0,755$, $p<0,001$). Značajna negativna korelacija u istoj grupi pacijenata postojala je između: aktivnosti HO i cTnhsT ($r=-0,614$, $p=0,005$), kao i aktivnosti HO i cistatina C ($r=-0,498$, $p=0,022$).

Kod ispitanika sa kardiorrenalnim sindromom tip 4, korelaciona analiza je pokazala značajnu pozitivnu korelaciju između sledećih biomarkera: BNP-a i cThnsT ($r=0,753$, $p=0,003$), BNP-a i cistatina C ($r=0,653$, $p=0,011$), koncentracija AOPP i MDA ($r=0,490$, $p=0,024$), aktivnosti HOD i HD ($r=0,825$, $p<0,001$), HO i TnI ($r=0,782$, $p=0,022$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,561$, $p=0,007$) i koncentracija TnI i cThnsT ($r=0,984$, $p<0,001$), kao i cThnsT i cistatina C ($r=0,591$, $p=0,006$). Značajna negativna korelacija postojala je između aktivnosti HO i HD ($r=-0,447$, $p=0,037$).

Korelacionom analizom u kardiorrenalnim sindromu tip 5 dokazane su značajne pozitivne korelacije između: BNP i IL-8 ($r=0,879$, $p=0,002$), aktivnosti HOD i HD ($r=0,841$, $p<0,001$), IL-8 i PAI-1 ($r=0,643$, $p=0,018$), IL-8 i TnI ($r=0,918$, $p=0,028$), IL-8 i CRP-a ($r=0,642$, $p=0,033$), koncentracija TnI i cThnsT ($r=0,969$, $p=0,031$) i koncentracija cThnsT i cistatina C ($r=0,791$, $p=0,004$). Statistički značajna negativna korelacija postojala je između koncentracije TnI i plazmatske aktivnosti HOD ($r=-0,975$, $p=0,005$).

U univarijantnom logističkom modelu, kao nezavisni faktori rizika za nastanak kardiorrenalnog sindroma, kod ispitanika u kliničkoj grupi, izdvojili su se muški pol ($p=0,012$), prisustvo krvnog pritiska ($p=0,001$), smanjenje jačine glomerulske filtracije, računate MDRD ($p=0,009$), porast koncentracije cistatina C ($p=0,010$), AOPP-a ($p=0,006$) i MDA ($p=0,002$), porast aktivnosti HOD ($p=0,009$) i HD ($p=0,020$), kao i koncentracije CRP-a ($p=0,037$).

U univarijantnom logističkom modelu, kao faktori rizika za nastanak kardiorrenalnog sindroma tip 1 izdvojile su se vrednosti cThsT ($p=0,05$), HOD ($p=0,035$) i HO ($p=0,048$).

U univarijantnoj analizi, kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardiorrenalnog sindroma tip 2, izdvojili su se: godine života ($p=0,004$), prisustvo povišenog krvnog pritiska ($p=0,025$) i plazmatske koncentracije AOPP ($p=0,003$) i MDA ($p=0,017$).

U multivarijantni model su uključene varijable sa statističkom značajnošću $p<0,010$, a kao faktori rizika za nastanak kardiorrenalnog sindroma tip 2 izdvojili su se starost ($p=0,023$) i koncentracija MDA u plazmi ($p=0,036$).

Univarijantni model, za razvoj kardiorrenalnog sindroma tip 4, pokazao je da je faktor rizika povišena vrednost PAI-1 u plazmi ($p=0,004$). Ista statistička metoda pokazala je da je za nastanak kardiorrenalnog sindroma tip 5 prisustvo šećerne bolesti ($p=0,002$) bilo faktor rizika, kao i urinarni albuminsko-kreatinski odnos ($p=0,027$) i povišene vrednosti cistatina C u plazmi ($p=0,037$).

U univarijantnom logističkom modelu za razvoj akutnog oblika kardiorrenalnog sindroma, kao faktori rizika izdvojili su se: prisustvo krvnog pritiska ($p=0,043$), jačina glomerulske filtracije MDRD ($p=0,028$), koncentracija cistatina C ($p=0,038$), aktivnost HOD u plazmi ($p=0,037$) i koncentracija CRP-a ($p<0,001$). Isti parametri analizirani su i u multivarijantnom logističkom modelu, sa statističkom značajnošću $p<0,010$, kada je dobijeno da se jačina glomerulske filtracije, merena MDRD formulom, izdvaja kao faktor rizika ($p=0,046$), kao i koncentracija CRP-a ($p=0,003$).

U univarijantnom logističkom modelu, za nastanak hroničnog kardioresalnog sindroma, kao faktor rizika izdvojili su se starost pacijenata ($p=0,002$) i povišena koncentracija CRP-a ($p=0,001$). U multivarijantni model su uključene varijable sa statističkom značajnošću $p<0,010$. Kao značajni faktori rizika, korigovani za ostale varijable u modelu, izdvojili su se starost pacijenata ($p=0,002$), koncentracija PAI-1 ($p=0,032$) i CRP-a ($p<0,001$). Metodom višestruke regresione analize, porast koncentracije IL-8 u plazmi, se izdvojio kao statistički značajan faktor rizika za porast indeksa mase leve komore, ($p=0,029$). Kao faktori rizika za smanjenje vrednosti MDRD izdvojili su se godine života ($p=0,010$) i koncentracija triglicerida u plazmi ($p=0,049$).

5. Diskusija

Udružene bolesti srca i bubrega predstavljaju specifičan klinički entitet sa složenim patogenetskim mehanizmima nastanka i evolucije. Postojanje disfunkcije ova dva organska sistema stoji u uzajamnoj vezi sa poremećajima osnovnih regulatornih mehanizama očuvanja homeostaze organizma i čine “začarani krug” uzroka i posledica. To je i razlog da mortalitet pacijenata sa različitim tipovima kardioresalnog sindroma bude značajno viši nego u slučajevima izolovanih oštećenja srca ili bubrega. Aktuelno je pitanje kako prevenirati nastanak ovih poremećaja, odnosno kako ih otkriti u ranoj fazi i koji su to faktori rizika koji predisponiraju njihovu pojavu. Odgovor na ova pitanja bi omogućio sprovođenje odgovarajućih metoda lečenja, zasnovanih na principima patogenetski uslovljene terapije. Naši rezultati o učestalosti prvog tipa kardioresalnog sindroma (25,32%) se slažu sa navedenim literaturnim podacima, dok je hronična slabost srca ili bubrega, kao primarni poremećaj, najčešći razlog za razvoj kardioresalnih sindroma, odnosno najveći broj pacijenata je imao drugi (27,85%), tj četvrti tip ovog sindroma (27,8%).

Pri bilo kojoj vrednosti sistolnog krvnog pritiska, pulsni pritisak viši od 50 mm/Hg koreliše sa porastom rizika za smrtni ishod. Naši rezultati pokazali su da su pacijenti sa kardioresalnim sindromom imali značajnu razliku u vrednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog, kao i pulsog pritiska u odnosu na kontrolu, ali nije bilo značajnih odstupanja u odnosu na posmatrane parametre krvnog pritiska u podgrupama pacijenata sa kardioresalnim sindromom.

Dokazali smo, ono što tvrdi i većina drugih autora, da su godine starosti faktor rizika za pojavu i razvoj kardioresalnih sindroma, bez obzira da li je u pitanju primarna disfunkcija srca ili bubrega. Učestalost bolesti srca značajno raste sa starenjem, što je nesumnjivo vezano za promenu niza fizioloških mehanizama, kao i visok komorbiditet u populaciji starih.

Značajne razlike su uočene kod pacijenata u kliničkoj grupi u poređenju sa kontrolom u vrednostima hemoglobina, glikemije, kreatinina, mokraćne kiseline, ureje, albumina, urinarnog albuminsko-kreatininskog odnosa, fosfora i fosfo-kalcemičnog proizvoda. Osim toga postojala je i značajna razlika između kliničke i kontrolne grupe u poređenim parametrima funkcionalnog i strukturnog oštećenja miokarda, u vrednostima sistolnog, dijastolnog, pulsog i srednjeg arterijskog krvnog pritiska, kao i između svih parametara kojima je procenjivana jačina glomerulske filtracije, klirensa kreatinina merenog MDRD, EPI i EPI cistatina C. Statistički značajne razlike su postojale između svih ispitivanih biomarkera u kliničkoj u odnosu na kontrolnu grupu: koncentracija BNP, cTnI, cTnhsT, cistatina C, AOPP, MDA, plazmatske aktivnosti HOD, HO, HD, kao i koncentracija IJ1-8, PAI-1 i CRP-a.

Kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresalnog sindroma tip 1 izdvojili su se koncentracija visokosenzitivnog troponina i aktivnosti HOD i HD u plazmi, a za razvoj kardioresalnog sindroma tip 2 izdvojili su se starost pacijenata, prisustvo visokog krvnog pritiska, koncentracije AOPP i MDA. Nakon multivarijantog prilagođavanja kao faktori rizika i dalje su bili starost i koncentracija MDA. Od ispitivanih biomarkera kao faktor rizika za nastanak kardioresalnog sindroma tip 4 izdvojila se samo koncentracija PAI-1 u plazmi. Kao nezavisni faktori rizika za razvoj kardioresalnog sindroma tip 5 izdvojili su se prisustvo šećerne bolesti, urinarni albuminsko-kreatinski odnos i koncentracija cistatina C u plazmi. Kao nezavisni faktori rizika za razvoj akutne forme kardioresalnog sindroma izdvojili su se prisustvo krvnog pritiska, jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom, koncentracija cistatina C, aktivnost HOD i koncentracija CRP-a. Nakon multivarijantnog prilagođavanja kao faktori rizika izdvojili su jačina glomerulske filtracije procenjena MDRD formulom, kao i visoka koncentracija CRP-a, a za razvoj hronične forme kardioresalnog sindroma izdvojili su se godine ispitanika, kao i visoka koncentracija CRP-a. U multivarijantnom modelu značaj faktora rizika zadržali su starost ispitanika, kao i visoke plazmatske koncentracije CRP-a i PAI-1.

Ni jedan od ispitivanih hematoloških i biohemijskih parametara, kao ni ispitivanih biomarkera se nije izdvojio kao faktor rizika za smanjenje vrednosti eejkcione frakcije. Kao faktor rizika za porast indeksa mase leve komore izdvojila se visoka plazmatska koncentracija IJ1-8. Kao faktori rizika za smanjenje jačine glomerulske filtracije merene MDRD formulom izdvojili su se starost pacijenata i visoke koncentracije triglicerida, PAI-1 i CRP-a, dok je aktivnost HD dokazana kao protektivni faktor.

6. Originalni doprinos doktorske disertacije

Rezultati ove disertacije ukazuju da su mehanizmi nastanka kardioresalnog sindroma izuzetno kompleksni i da u diferencijaciji pojedinih tipova i oblika ovog patofiziološkog stanja važnu ulogu igra određivanje biomarkera, koji direktno upućuju na prisustvo obostranog oštećenja srca i bubrega. Samim tim imaju veliki značaj u brzom proceni postojanja kardioresalnog sindroma i njegove kliničke manifestacije. Analizirani biomarkeri: BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C, CRP, IL-8, PAI-1, AOPP, MDA, HOD, HO, HD ukazuju da kod svakog tipa kardioresalnog sindroma postoje složeni etiopatogenetski mehanizmi u kojima značajnu ulogu igraju akutni i hronični inflamatorni proces, oksidativni stres, strukturne promene na kardiovaskularnom i renalnom sistemu, počevši od ishemijskih oštećenja, preko fibroznih i degenerativnih promena.

Poseban značaj ima određivanje markera funkcionalnog oštećenja bubrega, cistatina C, jer je dokazano da cistatin C predstavlja mnogo bolji parametar procene bubrežne funkcije, pogotovu kod pacijenta sindroma, bez obzira da li se radi o primarnom oštećenju srca, koja je dovelo do disfunkcije bubrega ili primarnom bubrežnom oštećenju koje je dovelo do disfunkcije srca. Identifikacija faktora rizika je od velikog značaja, s obzirom da su oni direktno povezani sa pojedinim tipovima kardioresalnog sindroma, što svakako ima ulogu, ne samo u njihovom prepoznavanju, već i u brzom otkrivanju i prevenciranju težih oštećenja.

7. Da li su rezultati u skladu sa predlogom i postavljenom radnom hipotezom

Svi rezultati su u skladu sa postavljenom hipotezom i postavljenim ciljevima.

8. Rad koji se odnosi na temu doktorske disertacije:

Tasic D, Radenkovic S, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Ignjatovic A. Microinflammation Factors in the Common Diseases of the Heart and Kidneys. Disease Markers. 2015. Article ID 470589, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/470589> IF 2,174 M 21

10. Naučna aktivnost kandidata

Tasić D, Radenković S, Kocić G, Deljanin-Ilić M, Ignjatović A. Microinflammation Factors in the Common Diseases of the Heart and Kidneys. *Disease Markers*. 2015. Article ID 470589, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/470589> IF 2,174 **M21**

Tasić D, Radenković S, Avramović M. Hypertension- an important factor of adequacy in peritoneal dialysis. V Banja, III simpozijum iz kardionefrologije sa međunarodnim učešćem- KARNEF. 2007; 218-221. **M45**

Tasić D. Evaluation of MIA syndrome in peritoneal dialysis patients .Suplement nefrologa. *Medicinski preglod* 2007;(suppl 2) 170-172. **M24**

Tasić D, Najman S. Certain experimental models in biomedical research of hypertension. *Facta Universitatis, Medicine and Biology*, 2008;15 (3) 81-84. **M52**

Tasić D. Antifosfolipidni sindrom u bubrežnih bolesnika: Novi trendovi u nefrologiji (monografija), Pokrovitelj Ministarstvo Zdravlja R Srbije. ed S Strahinjić -Medicinski fakultet, Univerzitet Niš, 2013; 25-26. **M44**

Tasić D. The Application of bisphosphonates in the treatment of patients with disturbed renal function-case report. *Facta Universitatis, Medicine and Biology*, 2014; 16(1) 49-51. **M52**

Veličković D, Djukić D, **Tasić D**. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs and hypertension does and exception change the rule? *Acta Medica Medianae* 2014;53(3):25-31. **M52**

Tasić D. Procena adekvatnosti peritoneumske dijalize. Medicinski fakultet, Niš, 2007. (magistarski rad) **M72**.

Zaključak

Na osnovu detaljne analize urađene doktorske disertacije Klinički modaliteti kardiorenalnog sindroma n značaj pojedinih biomarkera u njihovoj proceni Komisija je jednoglasno zabljučila da se radi o originalnom naučnom istraživanju iz oblasti patofiziologije, nefrologije, kardiologije i kliničke biohemije. Metodološki pristup je savremen i sistematičan, kao i interpretacija dobijenih rezultata. U zaključku istraživanja dati su jasni odgovori na prethodno postavljene ciljeve.

Rezultati ove disertacije predstavljaju značajan doprinos medicinskoj nauci, jsr omogućavaju adekvatnu identifikaciju pacijenata sa različitim tipovima, odnosno oblicima kardiorenalnog sindroma. Pogotovo je važno da se na pravovremeni način napravi brza diferencijacija akutne i hronične forme ovog sindroma, što je od velikog značaja za svakodnevnu kliničku praksu.

Od posebnog interesa je što je potenciran značaj pojedinih biomarkera koji bi mogli da budu korišćeni za procenu udruženog oštećenja oba organa, jer su u dosadašnjoj praksi, uglavnom, korišćeni markeri koji su se odnosili isključivo na poremećaje samo srca ili bubrega, kao izdvojenih sistema.

Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta v Nišu da dr Danijeli Tasić odobri odbranu doktorske disertacije.

Nšp, 10.02.2015.

Комисија

Проф. др Марина Дељанин Илић, председник

Проф. др Соња Раденковић, ментор и члан

Проф. др Лазар Тодоровић, члан

Проф. др Гордана Коцић, члан

Проф. др Милета Поскурица, члан

Originalni doprinos doktorske disertacije

Klinički modaliteti kardioresalnog sindroma i značaj pojedinih biomarkera u njihovoj proceni

Rezultati ove disertacije ukazuju da su mehanizmi nastanka kardioresalnog sindroma izuzetno kompleksni i da u diferencijaciji pojedinih tipova i oblika ovog patofiziološkog stanja važnu ulogu igra određivanje biomarkera, koji direktno upućuju na prisustvo obostranog oštećenja srca i bubrega. Samim tim imaju veliki značaj u brzom proceni postojanja kardioresalnog sindroma i njegove kliničke manifestacije. Analizirani biomarkeri: BNP, troponin I, cTnhsT, cistatin C, CRP, IL-8, PAI-1, AOPP, MDA, HOD, HO, HD ukazuju da kod svakog tipa kardioresalnog sindroma postoje složeni etiopatogenetski mehanizmi u kojima značajnu ulogu igraju akutni i hronični inflamatorni proces, oksidativni stres, strukturne promene na kardiovaskularnom i renalnom sistemu, počevši od ishemijskih oštećenja, preko fibroznih i degenerativnih promena.

Poseban značaj ima određivanje markera funkcionalnog oštećenja bubrega, cistatina C, jer je dokazano da cistatin C predstavlja mnogo bolji parametar procene bubrežne funkcije, pogotovu kod pacijenata sa akutnom formom kardioresalnog sindroma, bez obzira da li se radi o primarnom oštećenju srca ili bubrega oštećenju srca, koja je dovelo do disfunkcije bubrega ili primarnom bubrežnom oštećenju koje je dovelo do disfunkcije srca. Identifikacija faktora rizika je od velikog značaja, s obzirom da su oni direktno oštećenju srca ili bubrega, što svakako ima ulogu, ne samo u njihovom prepoznavanju, već i u brzom otkrivanju i prenevaniranju težih oštećenja.

Tasic D, Radenkovic S, Kocic G, Deljanin-Ilic M, Ignjatovic A. Microinflammation Factors in the Common Diseases of the Heart and Kidneys. Disease Markers. 2015. Article ID 470589, [155/2015/470589](#) IF 2,174 **M 21**.

The original contribution of the PhD dissertation

Clinical modalities of the cardiorenal syndrome and the significance of certain biomarkers in its estimation

The results of this study indicate that the mechanisms of cardiorenal syndrome are extremely complex and that there is an important role of determining possible biomarkers for the differentiation of certain types and forms of this pathophysiological condition. The evaluation of these biomarkers can directly indicate the presence of combined damage of the heart and kidneys. Therefore there is a great significance in the fast assessment of the presence of the cardiorenal syndrome and its clinical manifestations.

Analyzed biomarkers: BNP, troponin I, cTnhsT, cystatin C, CRP, IL-8, PAI-1, AOPP, MDA, XOD, XO, XD show that for each type of the cardiorenal syndrome there are complex etiopathogenic mechanisms, that play an important role in both acute and chronic inflammatory process, oxidative stress, structural changes in the cardiovascular and renal system, starting from ischemic damage through fibrotic and degenerative changes. Of the particular importance for the clinical practice is the assessment of functional markers of kidney damage, cystatin C, because it is already proven that cystatin C was a better parameter for the estimation of renal function, especially in patients with an acute forms of the cardiorenal syndromes, regardless of whether it is a primary impairment of the heart, which led to renal dysfunction or primary renal damage that led to cardiac dysfunction.

Identification of risk factors is of great importance, since they are directly linked to certain types of cardiorenal syndrome, which certainly has a role, not only in their recognition, but also in the rapid detection, thus preventing severe damage.