

UDK 616.12-074:577.112
616.61-036.1-06
COBISS.SR-ID 247452940

SSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 69-78.

B TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA I TROPONIN T KAO NEZAVISNI PREDIKTORI KARDIOVASKULARNOG MORTALITETA BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM STADIJUMU HRONIČNE BUBREŽNE SLABOSTI

B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND TROPONIN T AS INDEPENDENT PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Biserka Tirmenštajn Janković (1), Dušan Bastać (2), Zoran Radojičić (3), Svetlana Žikić (1), Milenko Živanović (1)

(1) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

(2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“, ZAJEČAR, Kosančićev venac br. 16, 19000 Zaječar

(3) LABORATORIJA ZA STATISTIKU, FAKULTET ORGANIZACIONIH NAUKA, BEOGRAD, Jove Ilića 154, 11000 Beograd

Sažetak: Upotreba kardijalnih biomarkera u prognostičke svrhe široko je ispitivana u opštoj populaciji i populaciji bolesnika na hemodijalizi, ali ne i kod bolesnika u ranijim stadijumima hronične bubrežne slabosti (HBS). Cilj naše studije bio je određivanje prognostičke vrednosti kardijalnih biomarkera [B tipa natriuretskog peptida (BNP-a), njegovog neaktivnog aminoterminalnog fragmenta (NTproBNP-a), troponina T (TnT), troponina I (TnI) i visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a)] za kardiovaskularni mortalitet kod asimptomatskih predijaliznih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS. Istraživanjem je obuhvaćen 61 bubrežni bolesnik (34 M, prosečne starosti 62,6±13,6 godina, GFR 15,8±5,7 ml/min). Svaki ispitanik je podvrgnut kliničkoj proceni, laboratorijskom ispitivanju, ehokardiografskom pregledu i ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija. Tokom perioda praćenja bolesnika (medijana: 28 meseci), zabeleženo je 18 smrtnih ishoda, od čega 9 kardiovaskularnog porekla. U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi, nezavisnu prediktivnu vrednost za kardiovaskularni mortalitet pokazali su: BNP (p=0,004), aortne kalcifikacije (p=0,005), TnT (0,018) i s-urea (p=0,046). Optimalna cut off vrednost BNP-a za predviđanje kardiovaskularnog mortaliteta iznosila je 220,8 pg/ml, sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 78% (AUC= 0,831; p=0,005), dok se cut off vrednost TnT 0,05 ng/ml pokazala takođe značajnom, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 78,8% (AUC=0.798; p=0.005). Stratifikovana analiza Kaplan-Meyer-ovih kriva pokazala je statistički značajnu razliku između bolesnika sa različitim nivoima BNP-a (p=0.024), TnT (p=0.001) i NTproBNP-a (p=0.033) u odnosu na kardiovaskularno preživljavanje. Kao nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta, BNP-a i TnT mogu poslužiti u svrhu stratifikacije KV rizika kod asimptomatskih bolesnika sa uznapredovalom HBS, koji još nisu započeli lečenje dijalizom.

Ključne reči: kardijalni biomarkeri, TnT, BNP, kardiovaskularni mortalitet, hronična bubrežna slabost.

Summary: The use of cardiac biomarkers in prognostic purposes has been widely studied in the general population and the population of hemodialysis patients but not in patients with early-stage chronic kidney disease (peptide (BNP), N-terminal fragment of BNP (NTproBNP-a), troponin T (TnT), troponin I (TnI) CKD). The aim of this study was to determine the prognostic value of cardiac biomarkers [B-type natriuretic and highly sensitive C-reactive protein (hsCRP -a)] for cardiovascular mortality in asymptomatic predialysis CKD patients, stage IV and V. The study included 61 CKD patients (34 M, average age 62.6 ± 13.6 years, GFR 15.8±5.7 ml/min). All subjects underwent clinical evaluation, laboratory testing, echocardiographic examination and carotid artery ultrasound examination of the carotid arteries. During the period of follow-up (median 28 months), there were 18 deaths of which 9 were cardiovascular in origin. In a multivariate Cox regression analysis, BNP (p = 0.004), aortic

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn Janković, Odeljenje nefrologije i hemodijalize, Zdravstveni centar "Zaječar", Rasadnička bb, 19000 Zaječar, E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com
Rad primljen: 22. 6. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15. 10. 2017.

calcification ($p = 0.005$), the TnT (0.018) and serum urea ($p = 0.046$) showed the independent predictive value for cardiovascular mortality. The optimal cut-off value of BNP for predicting _ cardiovascular mortality rate was 220.8 pg/ml. with a sensitivity of 85.7% and specificity of 78% (AUC = 0.831; $p = 0.005$) while the TnT cut off value of 0.05 ng / ml was also found to be significant with a sensitivity of 77.8% and a specificity of 78.8% (AUC = 0.798; $p = 0.005$). In stratified analysis, Kaplan-Meier curves showed _ statistically significant differences in cardiovascular survival in patients with different levels of BNP ($p = 0.024$), TnT ($p = 0.001$) and NTproBNP ($p = 0.033$). As independent predictors of cardiovascular mortality, BNP and TnT can be used to stratify CV risk in asymptomatic patients with advanced HBS who have not started dialysis treatments yet.

Key words: cardiac biomarkers, TnT, BNP, cardiovascular mortality, chronic kidney disease.

UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su primarni uzrok morbiditeta i preranog mortaliteta kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS) [1]. Visoka incidenca KV događaja i preranog mortaliteta pokazuje nagli porast već kada jačina glomerularne filtracije (GFR) opadne ispod 60 ml/min [2], a studije dugoročnog praćenja pokazale su da kod bolesnika sa uznapredovalom HBS (GFR 15–30 ml/min) postoji veća verovatnoća smrti nego započinjanja dijalize (incidenca 45,7 vs 19,9 respektivno, tokom 5 godina praćenja) [3]. Ovakvom ishodu doprinose karakteristike KVB kod bubrežnih bolesnika: visoka prevalenca subkliničkih oblika bolesti, različiti profil faktora rizika u odnosu na opštu populaciju i paradoksalna povezanost pojedinih tradicionalnih faktora rizika i KV ishoda [4]. U cilju rane procene KV rizika kod bolesnika sa HBS, istraživanja su poslednjih decenija bila usmerena na potencijalnu prognostičku primenu novih biomarkera, od kojih su najčešće ispitivani natriuretski peptidi [B-tip natriuretskog peptida (BNP) i N-terminalni fragment BNP-a (NT-proBNP)] i srčani troponini [troponin T (TnT) i troponin I (TnI)].

Natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) privukli su pažnju istraživača kao potencijalno sredstvo u stratifikaciji rizika za KV događaje kod bubrežnih bolesnika zbog visoke prevalencije hipertrofije leve komore (LVH) i sistolne disfunkcije u završnom stadijumu HBS [5–10]. Međutim, interpretaciju povezanosti između natriuretskih peptida i neželjenog ishoda u dijaliznoj populaciji otežavaju studije koje uključuju različite markere (BNP, NT-proBNP ili oba), različite ishode bolesti (ukupni mortalitet, KV mortalitet, KV događaji) i uticaj drugih prognostičkih varijabli pored natriuretskih peptida. Sa druge strane, srčani troponini čije merenje visokosenzitivnim testovima ima suštinski značaj za dijagnozu infarkta miokarda

u opštoj populaciji [11], mogu biti perzistentno ili „hronično“ povišeni kod bolesnika sa HBS bez ispoljenih KV simptoma. Iako patogeneza oslobodanja troponina iz miocita nije u potpunosti razjašnjena [12], povezanost sa kliničkim ishodom je dokazana u brojnim studijama, te je stoga Američka administracija za hranu i lekove (the US Food and Drug Administration) 2004. godine odobrila upotrebu testova za TnT u predviđanju rizika kod bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama [13–14]. Nedavni sistematski pregled literature i metaanaliza o testiranju troponina T kod bolesnika sa HBS bez akutnog koronarnog sindroma, ukazali su da je povišeni nivo troponina kod bolesnika na hemodijalizi zaista bio povezan sa lošom prognozom [15].

Zbog nesrazmerno manjeg broja studija koje su se bavile istraživanjem prognostičkog značaja natriuretskih peptida i srčanih troponina u populaciji predijaliznih bubrežnih bolesnika, mi smo dizajnirali studiju sa ciljem određivanja prognostičke vrednosti kardijalnih biomarkera za kardiovaskularni mortalitet kod asimptomatskih predijaliznih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS.

MATERIJAL I METODE

U studiji su učestvovali asimptomatski bolesnici sa četvrtim i petim stadijumom HBS u predijaliznom periodu (GFR manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti „Zdravstvenog centra Zaječar“ u Zaječaru. Ispitivana grupa je obuhvatila 61 bolesnika (34 muškarca, prosečne starosti 62,6±13,6 godina, GFR 15,8±5,7 ml/min), koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i/ili koronarne bolesti. Bolesnici sa poznatom dijagnozom srčane insuficijencije ili koronarne bolesti (tj bolesnici sa anginom pectoris, upotrebom nitrata i/ili istorijom infarkta miokarda) su takođe isključeni iz studije. Diabetes mellitus je bio prisutan kod 4 (6,6%)

bolesnika, od kojih su 3 primala insulin. Od hipertenzije su bolovala 54 (88,5%) bolesnika, od kojih se 13 lečilo monoterapijom, 24 dvojn timerapijom, a 17 bolesnika je koristilo kombinacije 3 ili više lekova. Pre započinjanja studije dobijena je saglasnost Etičkog komiteta i svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću.

Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijske analize uzeti su posle 12-časovnog noćnog gladovanja. Koncentracije BNP-a i TnI u plazmi su određene enzimskim imunoesejom (MEIA – microparticle enzyme immunoassay) na aparatu AxSYM (Abbott Laboratories). Merenje NT proBNP-a i TnT je izvršeno elektrohemitoluminiscentnim imunoesejom na aparatu Cardiac Reader (Roche Diagnostics). Za određivanje visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a) korišćena je imunonefelometrijska metoda (aparat AU2700, Olympus). Klirens endogenog kreatinina (CCr) izračunat je po Cockcroft-Gault-ovoj formuli.

Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000“, multifrekventnom phase array sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Svi ispitanici su podvrgnuti pregledu metodom konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne ehokardiografije, a takođe je izvršena i Doppler analiza transmitralnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom tkivnog Doppler-a. Od strukturnih parametara, izmereni su: enddijastolni dijametar leve komore (LVEDD), endsistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PWTd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTd), a zatim su izračunati masa leve komore (LVM) i indeks mase leve komore (LVMI). Sistolna funkcija je procenjena pomoću ejectionne frakcije LV (EF) i frakcionog skraćenja (FS). Dijastolna funkcija je procenjena merenjem maksimalne brzine rane (E) i kasne (A) faze komorskog punjenja, kao i izračunavanjem odnosa E/A. Takođe je mereno izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT), vreme deceleracije talasa E (DT) i brzina propagacije mitralnog protoka (Vp). Za procenu dijastolne funkcije leve komore tehnikom tkivnog Doppler-a, izvršena su merenja tkivnih brzina miokarda na septalnoj i lateralnoj strani mitralnog anulusa u ranoj (E's, E'l) i kasnoj dijastoli (E's, E'l), a potom su izračunati odnosi E'/A' i E'/E'.

Ehasonografski pregled karotidnih arterija urađen je u B modu, linearnom sondom

frekvencije 7,5 MHz, dok su ispitanici ležali u položaju supinacije sa glavom postavljenom 45% kontralateralno u odnosu na središnji položaj. Merenje debljine intimo-medijalnog kompleksa (IMT) izvršeno je na zadnjem zidu zajedničke karotidne arterije, 0,5–1 cm proksimalno od početka karotidnog bulbusa. Pre merenja IMT izvršen je detaljan pregled prednjeg i zadnjeg zida distalnog dela a. carotis communis u dužini od 2 cm, karotidnog bulbusa i proksimalnog dela a. carotis interne (2cm), radi otkrivanja prisustva plakova i kalcifikacija. Kalcifikacije su definisane kao visoko ehogeni plakovi koji proizvode blještave bele ehoe sa senkom.

Prikupljeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Multivarijantna Cox regresiona analiza je upotrebljena da bismo procenili nezavisnu prognostičku vrednost kardijalnih biomarkera za kardiovaskularni mortalitet. Varijable koje su pokazale odstupanje od normalne raspodele podvrgnute su logaritamskoj transformaciji u cilju poboljšanja distribucije vrednosti (BNP, NT-proBNP i hsCRP). Sve demografske, kliničke i ehosonografske varijable koje su u univarijantnoj analizi pokazale statistički značajnu povezanost sa ishodom, analizirane su udruženo u multivarijantnoj Cox-regresionoj analizi. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan Meier-ova metoda, a Kaplan-Meier krive preživljavanja su međusobno poređene Log-Rank testom. Procena vrednosti kardijalnih biomarkera u prognostičkoj stratifikaciji bolesnika izvršena je na osnovu analize površine ispod ROC (receiver-operating characteristics) krive. Vrednost verovatnoće $p < 0.05$ prihvaćena je kao statistički značajna.

REZULTATI

U grupi bolesnika sa HBS tokom perioda praćenja (od 2 do 71 meseca) od KV uzroka smrti preminulo je 9 bolesnika. Najvažniji pojedinačni prediktori KV mortaliteta, analizirani putem Cox-ove univarijantne regresione analize prikazani su u tabeli 1. Među kliničkim i laboratorijskim parametrima univarijantnom analizom izdvojile su se sledeće varijable: starije životno doba ($p = 0.01$), niži nivo Hb ($p < 0.01$) i CCr ($p < 0.01$) i više serumske vrednosti uree ($p < 0.05$). Od ehosonografskih parametara KV statusa, značajnu pojedinačnu

prediktivnu vrednost za KV mortalitet pokazali su parametri dijastolne funkcije mereni metodom tkivnog Doppler-a na septalnom (E's, $p < 0.05$; E/E's, $p < 0.05$) i lateralnom uglu mitralnog anulusa (E'l, $p < 0.01$; E'l/A'l, $p < 0.05$; E/E'l, $p < 0.05$), aortne i ukupne valvularne kalcifikacije ($p < 0.05$) i IMT zajedničke karotidne arterije ($p < 0.05$). Od kardijalnih biomarkera, značajna prediktivna vrednost je dobijena za lnBNP ($p < 0.01$), lnNT-proBNP ($p = 0.01$) i za TnT

($p < 0.01$). U model multivarijantne Cox regresione analize uključene su sve varijable koje su pokazale statističku značajnost prema KV mortalitetu na nivou verovatnoće 0.05 primenom univarijantne analize, a kao nezavisni prediktori KV mortaliteta potvrdili su se vrednost uree u serumu ($p < 0.05$), prisustvo aortnih kalcifikacija ($p = 0.005$), vrednosti lnBNP-a ($p < 0.01$) i TnT ($p < 0.05$), tabela 2.

Tabela 1. Univarijantna Cox regresiona analiza faktora povezanih sa kardiovaskularnim mortalitetom
Table 1. Univariable Cox regression analysis of factors associated with cardiovascular mortality

Varijable	Odds ratio	95% confidence intervals	p
Starost (godine)	1.105	1.024-1.192	0.01
Hemoglobin (g/L)	0.941	0.901-0.983	0.006
Urea (mmol/L)	1.143	1.107-1.284	0.025
Klirens kreatinina (mL/min)	0.816	0.709-0.939	0.005
E's (cm/s)	0.548	0.331-0.906	0.019
E/E's	1.149	1.018-1.296	0.024
E'l (cm/s)	0.701	0.536-0.917	0.009
E'l/A'l	0.005	0.000-0.374	0.016
E/E'l	1.231	1.035-1.463	0.019
Valvularne kalcifikacije (%)	10.618	1.326-85.035	0.026
Aortne kalcifikacije (%)	14.855	1.849-119.309	0.011
IMT (mm)	721.306	2.410-215845.709	0.024
TnT (ng/mL)	30848.925	39.849-2388E7	0.002
lnBNP	2.821	1.416-5.619	0.003
lnNT-proBNP	5.012	1.479-16.990	0.01

Tabela 2. Cox-ov multivarijantni regresioni model: nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta
Table 2. Cox multivariable regression model: independent predictors of cardiovascular mortality

Varijable	Hazard ratio [Exp (B)]	95% confidence intervals	p
Urea (mmol/L)	1.339	1.005-1.784	0.046
Aortne kalcifikacije (%)	77.979	3.753-1620.038	0.005
TnT (ng/mL)	3.105E9	44.734-2156E17	0.018
lnBNP	6.300	1.809-21.935	0.004

Preživljavanje bubrenih bolesnika u odnosu na KV uzroke smrti, a prema nivoima BNP-a, NT-proBNP-a i TnT-a, prikazali smo Kaplan Meier-ovim krivama preživljavanja. Prema nivou BNP-a, bolesnici su podeljeni u 3 stratusa: stratus 1 sa nivoom BNP-a $\leq 75,5$ pg/ml ($n=17$), stratus 2 sa nivoom BNP-a između 75,6 i 170 pg/ml ($n=17$) i stratus 3 sa nivoom BNP-a $\geq 170,1$ pg/ml ($n=23$). U grupi 1 nije zabeležena nijedna smrt KV porekla, u grupi 2 zabeležena je 1, a u grupi 3-6 takvih smrti. Stratifikovana analiza pokazala je da bolesnici sa nižim nivoima BNP-a imaju značajno bolje KV preživljavanje u odnosu na

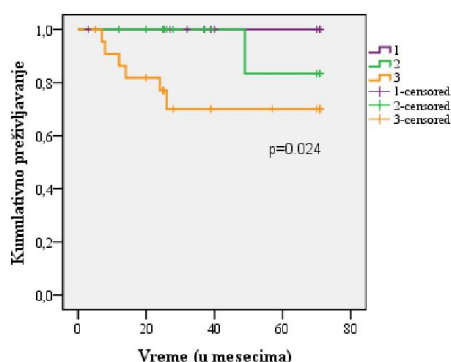
bolesnike sa višim nivoima BNP-a ($p < 0.05$, log-rank test, grafikon 1). Statistički značajna razlika je zabeležena i između 3 grupe bolesnika sa različitim nivoima NT-proBNP-a (grupa 1, $n=18$: NT-proBNP ≤ 400 pg/ml; grupa 2, $n=18$: NT-proBNP od 400-1201 pg/ml; i grupa 3, $n=25$: NT-proBNP ≥ 1201 pg/ml;) u odnosu na KV preživljavanje ($p < 0.05$, log-rank test), grafikon 2. U grupi 1 nije evidentirana nijedna smrt KV porekla, u grupi 2 evidentirane su 2, a u grupi 3-7 takvih smrti. Log-rank test je pokazao još značajniju razliku u KV preživljavanju između grupe od 43 bolesnika sa nivoom TnT < 0.1

ng/ml (2 KV uzroka smrti) i grupe od 18 bolesnika sa nivoom TnT-a ≥ 0.1 ng/ml (7 KV uzroka smrti), $p=0.001$, grafikon 3.

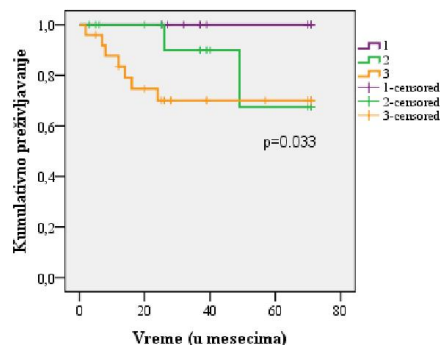
Cut off vrednosti BNP-a, NT-proBNP-a i TnT u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta dobijene su analizom ROC krive za svaki od ovih biomarkera. Optimalna cut off vrednost BNP-a iznosila je 220,8 pg/ml, sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 78% ($p=0.005$; AUC=0,831; 95% CI: 0,677-0,986), grafikon 4. Za NT-proBNP dobijena je cut off

vrednost 1480 pg/ml, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 75%. Površina pod krivom je bila AUC=0,833, sa intervalom poverenja 95% CI: 0,706-0,961 i statističkom značajnošću $p=0.002$, grafikon 5. Dijagnostička vrednost TnT za kardiovaskularni mortalitet se takođe pokazala značajnom ($p=0.005$; AUC=0,798; 95% CI: 0,625-0,971), pri čemu je utvrđena cut off vrednost 0,05 ng/ml, sa senzitivnošću 77,8% i specifičnošću 78,8%, grafikon 6.

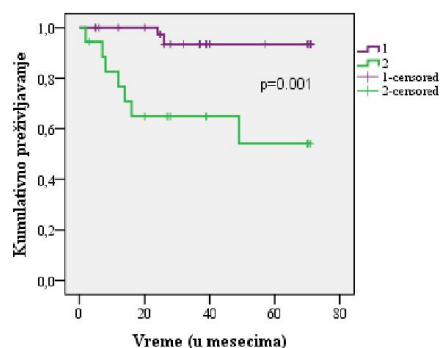
Grafikon 1. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema tertilima BNP-a
Figure 1. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to tertiles of BNP



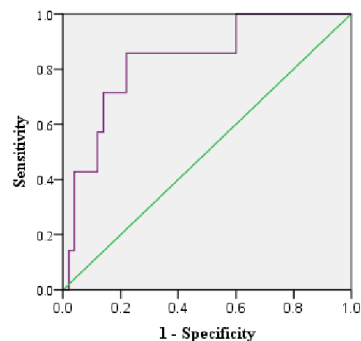
Grafikon 2. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema tertilima NT-proBNP-a
Figure 2. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to tertiles of NT-proBNP



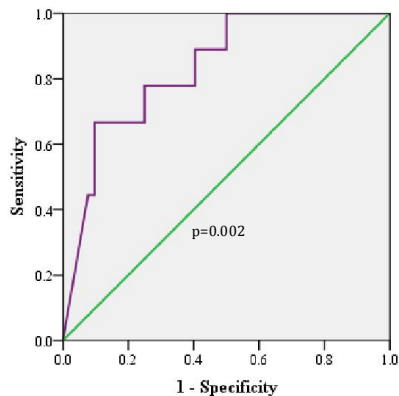
Grafikon 3. Kaplan Meier-ove krive kardiovaskularnog preživljavanja bolesnika stratifikovanih prema nivoima TnT
Figure 3. Kaplan Meier curves of cardiovascular survival in CKD patients according to levels of TnT



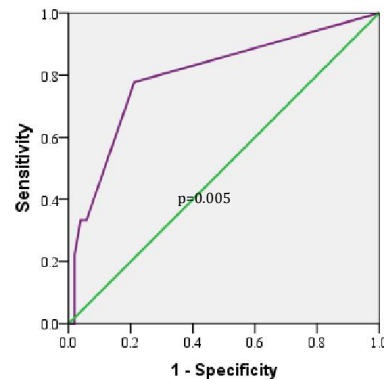
Grafikon 4. ROC (receiver operating characteristic) kriva za BNP u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 4. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows BNP values for prediction of cardiovascular mortality



Grafikon 5. ROC (receiver operating characteristic) kriva za NT-proBNP u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 5. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows NT-proBNP values for prediction of cardiovascular mortality



Grafikon 6. ROC (receiver operating characteristic) kriva za TnT u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta
Figure 6. A receiver operating characteristic (ROC) curve shows TnT values for prediction of cardiovascular mortality



DISKUSIJA

U studiji kojom smo ispitivali prognostičku vrednost kardijalnih biomarkera za KV mortalitet predijaliznih, asimptomatskih bolesnika sa IV i V stadijumom HBS, kao značajni prediktori KV mortaliteta izdvojili su se: lnBNP-a ($p < 0.01$), prisustvo aortnih kalcifikacija ($p < 0.01$), TnT ($p < 0.05$) i nivo serumske uree ($p < 0.05$). Precizno predviđanje KV rizika u ranijim fazama HBS posebno je važno zbog pravovremene identifikacije visokorizičnih bolesnika, jer se uprkos nedavnim ohrabrujućim podacima o stabilnom trendu opadanja ukupnog mortaliteta bubrežnih bolesnika, KVB i dalje smatra odgovornom za više od polovinu svih smrtnih ishoda kod bolesnika lečenih ponavljanim dijalizama [16].

Sposobnost natriuretskih peptida za predviđanje mortaliteta i neželjenih KV događaja u populaciji dijaliznih bolesnika dokazana je u brojnim studijama, ali znatno ređe je ispitivana u predijaliznom stadijumu HBS. U našem radu, kod bubrežnih bolesnika koji još nisu započeli dijalizno lečenje, potvrđena je povezanost i BNP-a i NT-proBNP-a sa KV mortalitetom u univarijantnim modelima, ali nezavisnu prognostičku vrednost u multivarijantnom regresionom modelu pokazao je samo lnBNP (Hazard ratio: 6,300; 95% CI: 1,809–21,935). U jednoj od prvih studija koje su procenjivale prognostički potencijal NT-proBNP-a za KV

događaje, ukupni mortalitet i progresiju ka terminalnom stadijumu HBS kod predijaliznih bolesnika bez kliničkih dokaza srčane insuficijencije, Carr i saradnici su dokazali da je NT-proBNP nezavisni prediktor ukupnog mortaliteta ili KV događaja, čija visoka senzitivnost i negativna prediktivna vrednost dozvoljavaju selekciju onih bolesnika koji se sa sigurnošću mogu isključiti iz daljih dijagnostičkih postupaka [17]. Naši rezultati su potvrdili visoku senzitivnost i specifičnost BNP-a u predviđanju KV mortaliteta (za cut off vrednost od 220,8 pg/ml, specifičnost je bila 78%, a senzitivnost 85,7%, AUC 0,831), ukazujući na potencijalnu korist od merenja BNP-a u stratifikaciji KV rizika asimptomatskih predijaliznih bolesnika. Saglasno sa našim rezultatima, Tagore i saradnici su ispitivanjem asimptomatskih bolesnika sa III i IV stadijumom HBS pronašli inverznu nezavisnu korelaciju između GFR i NT-proBNP-a, ali ne i BNP-a, te su stoga zaključili da u ovoj populaciji bolesnika BNP može biti prikladniji marker kardijalne disfunkcije od NT-proBNP-a [18]. Nedavno su objavljeni rezultati velike japanske prospektivne studije koja je istraživala da li BNP može biti pouzdani biomarker budućih KV događaja u kohorti bolesnika sa blago oštećenom renalnom funkcijom, koja je selektovana iz opšte populacije. U istraživanju koje je obuhvatilo 13526 osoba, HBS je definisana na osnovu GFR

<60 ml/min i proteinurije, a BNP je pružio snažnu prognostičku informaciju o nastupajućim KV događajima i kvalifikovao se kao potencijalno oruđe u stratifikaciji rizika ovih bolesnika [19].

Zajednički nedostatak većine studija koje su istraživale prognostički potencijal natriuretskih peptida jeste odsustvo ehokardiografske procene, s obzirom da je u mnogim istraživanjima dokazana snažna korelacija oba natriuretska peptida sa funkcijom LV i LVH. U jednoj od retkih studija, Takase i saradnici su određivali vrednosti BNP-a i ehokardiografski procenjivali dijasolnu funkciju LV u grupi od 98 stabilnih bolesnika na HD sa normalnom sistolnom funkcijom, koje su zatim pratili tokom naredne 2 godine za neželjene KV događaje. Rezultati univarijantne Cox proporcionalne regresione analize su potvrdili njihovu hipotezu da dijasolna disfunkcija LV i nivo BNP-a predstavljaju značajne prediktore KV događaja [20].

Nedavno objavljena metaanaliza, koja je obuhvatila više od 8000 ispitanika sa terminalnom HBS iz 27 dugotrajnih prospektivnih studija, pružila je dokaze da povećani nivo BNP-a/NT-proBNP-a predviđa 4x veći rizik ukupnog i KV mortaliteta i preko 7x veći rizik neželjenih KV događaja. Na bazi indirektnih komparacija sa prethodnim meta studijama, zaključeno je da su povećane koncentracije BNP-a/NTproBNP-a snažnije povezane sa rizikom smrti u odnosu na neke druge dobro utemeljene faktore rizika: CRP, albumin, troponin ili homocistein [21].

Razumevanje mehanizama koji dovode do povećanja BNP-a/NT-proBNP-a među bolesnicima sa završnim stadijumom HBS je od naročitog značaja za formiranje terapijskih odluka. Prethodne studije ukazuju da su mehanizmi odgovorni za porast natriuretskih peptida rezultat strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti LV [7], na osnovu čega se natriuretski peptidi mogu smatrati potencijalnim markerom LVH u ovoj populaciji bolesnika. Pored toga, postoje novi dokazi da povećanje natriuretskih peptida u cirkulaciji može indikovati ishemiju ili nekrozu usled koronarne ateroskleroze koja je prevalentna u uznapredaloj HBS [7, 22], što podržava snažnu povezanost između povećanog nivoa BNP-a i KV mortaliteta u našoj analizi. Dalje, s obzirom da se BNP i NT-proBNP oslobađaju u odgovoru na povećani stres zida miokarda, može se pretpostaviti da cirkulišući natriuretski peptidi

moгу biti koristan marker volumnog statusa u terminalnoj HBS [23]. Ekspanzija volumena može uticati na intenzitet hronične inflamacije putem edema crevne sluzokože, koji dozvoljava translokaciju bakterijskih endotoksina iz intestinalnog lumena u krv i doprinosi povećanju mortaliteta [24]. Međutim, druge studije nisu uspele da potvrde povezanost između uklanjanja tečnosti tokom hemodijalize i promene nivoa BNP-a, što ukazuje da ovi mehanizmi nisu definitivno razjašnjeni [25]. Naši rezultati podržavaju pretpostavku da su kardiovaskularni uzroci osnova povezanosti između povišenog nivoa BNP-a i kardiovaskularnog mortaliteta, čak i kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBS.

Prediktivna vrednost srčanih troponina za ukupni mortalitet, KV mortalitet i KV događaje kod bolesnika sa HBS opisana je u brojnim studijama, mnogo češće kod bolesnika na hemodijalizi nego u ranijim stadijumima bubrežne slabosti, i mnogo češće za TnT nego za TnI. U našoj studiji, kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBS, jedino je TnT ispoljio nezavisnu prognostičku vrednost za KV mortalitet. U jednom od pionirskih radova, Mallamaci i saradnici su pokazali da je nivo TnT kod bolesnika na hemodijalizi bez akutnog koronarnog sindroma i bez srčane insuficijencije nezavisno povezan sa masom LV i da predviđa ukupni i KV mortalitet [26]. Nakon toga, Wood i saradnici su saopštili da je već blago povišeni nivo TnT kod bolesnika sa HBS pre započinjanja dijaliznog lečenja povezan sa lošim preživljavanjem [27]. U metaanalizi koja je obuhvatila 28 studija, Khan i saradnici su potvrdili da povišeni nivo TnT u grupi asimptomatskih dijaliznih bolesnika identifikuje podgrupu bolesnika sa lošim preživljavanjem i visokim rizikom srčane smrti [13]. Sa druge strane, u svojoj prethodnoj studiji Khan i saradnici nisu uspeali da tokom 2 godine praćenja grupe od 126 bolesnika na hemodijalizi pronađu povezanost nivoa TnI sa ukupnim mortalitetom, KV mortalitetom, ukupnim i kardijalno uzrokovanim hospitalizacijama [28]. Očigledno je u ovom periodu prognostička vrednost TnT potvrđena u velikom broju studija, dok je prognostička vrednost TnI ređe ispitivana, a rezultati su bili negativni ili nedovoljno statistički potkrepljeni [28–29].

Međutim, zahvaljujući komercijalno dostupnim visoko senzitivnim troponinskim

testovima novije generacije, poslednjih godina je dokazana prediktivna vrednost oba srčana troponina za KV događaje i mortalitet kod bolesnika sa HBS, nezavisno od prisustva simptoma ili kliničke sumnje na infarkt miokarda [12, 15]. Michos i saradnici su nedavno objavili rezultate meta- analize koja je obuhvatila 98 studija sprovedenih u populaciji bolesnika sa HBS bez suspektnog akutnog koronarnog sindroma i zaključili da su oba troponina udružena sa ukupnim i KV mortalitetom, pri čemu je hazard ratio (HR) za KV mortalitet iznosio 3,3 za TnT i 4,2 za TnI [15]. Bez obzira na ohrabrujuće nalaze, autori se pitaju da li su ovi biomarkeri prikladniji od kliničkih modela za reklasifikovanje bolesnika sa HBS, i da li bi takva klasifikacija mogla pomoći u vođenju terapije bolesnika sa najvećim rizikom smrti.

Metaanaliza podataka o prediktivnoj vrednosti srčanih troponina i CRP-a za ukupni i kardiovaskularni mortalitet bolesnika sa HBS obuhvatila je 32 studije i demonstrirala veću prediktivnu vrednost srčanih troponina (HR 2.93 vs. 3.27, respektivno) u odnosu na CRP (HR 1.21 vs. 1.19, respektivno) [30]. U našoj studiji, CRP nije pokazao povezanost sa ishodom, što se može objasniti karakteristikama studijske populacije, kao i pretpostavkom da je povišeni nivo CRP-a u ovom slučaju verovatnije rezultat smanjenog renalnog klirensa ili degradacije, nego povećane produkcije usled inflamacije [31]. Sa druge strane, snažna povezanost troponina sa ukupnim i KV mortalitetom zahteva nove studije koje će preciznije objasniti mehanizme ove povezanosti. Hayashi i saradnici su upotrebili TnT kao marker okultne opstruktivne koronarne arterijske bolesti (CAD) kod 142 bolesnika na početku terapije zamene bubrežne funkcije i primenom koronarne angiografije utvrdili da od 60 asimptomatskih bolesnika u trenutku evaluacije, 35 ima opstruktivnu CAD, od čega 27 višesudovnu [32]. Porast srčanih troponina takođe može biti rezultat mikroembolizacije, neishemične kardiomiopatije ili LVH [26, 30, 33]. Od razjašnjenja ovih mehanizama zavisi i implementacija potencijalnih intervencija u grupi bolesnika sa HBS.

Naši rezultati su takođe pokazali da se u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi kalcifikacije aortnih valvula izdvajaju kao značajni nezavisni prediktor KV mortaliteta bubrežnih bolesnika. Brojne opservacione kohortne studije demonstrirale su prognostičku

važnost vaskularnih i valvularnih kalcifikacija kod bolesnika u terminalnom stadijumu HBS. Studija Wang-a i saradnika pokazala je sličnu stopu ukupne i KV smrti među bolesnicima sa valvularnim kalcifikacijama i aterosklerotičnom vaskularnom bolešću, sugerišući da su valvularne kalcifikacije verovatno surrogatni marker vaskularne bolesti [34]. Isti autori su pokazali da bolesnici u V stadijumu HBS sa kalcifikovanim valvulama imaju značajno povećanje IMT i češće kalcifikacije karotidnih arterija [35]. Nedavno je Bellasi sa saradnicima objavio da su kalcifikacije srčanih valvula usko povezane sa vaskularnim kalcifikacijama kod bolesnika na hemodijalizi, potvrđujući na taj način da se radi o zajedničkim patogenetskim mehanizmima [36]. U našoj studiji, povezanost IMT i valvularnih kalcifikacija sa KV mortalitetom u univarijantnoj analizi delimično svedoči u prilog izložene hipoteze, iako su u multivarijantnom modelu nezavisni prognostički značaj za KV mortalitet ispoljile samo aortne kalcifikacije. Prognostički značaj aortnih kalcifikacija može se objasniti hemodinamskim razlozima zbog kojih kalcifikacije aortnih veluma i aortnog prstena u uslovima sekundarnog hiperparatiroidizma koji prati HBS, dovode do progresivnog razvoja aortne stenozе, opterećenja LV pritiskom i razvoja koncentrične LVH [37–38].

Prema prikazanim rezultatima, kao nezavisan prediktor KV mortaliteta, u našoj studiji izdvojio se i nivo serumske ureje. Komparativne studije indeksa bubrežne funkcije ukazale su da je ureja moćan prediktor KV ishoda i ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nestabilnim koronarnim sindromom i infarktomiokarda, te da može služiti kao bolji prognostički marker od GFR [39–41]. Iako se nekada smatralo da serumska koncentracija ureje nije dobar prediktor mortaliteta kod bolesnika na hemodijalizi, nedavno je u kohorti od 242 bolesnika lečenih hemodijalizom otkrivena kompleksna povezanost ureje sa mortalitetom koja se grafički prikazuje krivom U oblika, pa su se u multivarijantnoj analizi i niske i visoke vrednosti ureje pojavile kao nezavisni prediktori ukupnog mortaliteta [42].

Nivo ureje u serumu odražava balans između produkcije ureje i renalne ekskrecije. Povećanje nivoa ureje koje se viđa u stanju povećane produkcije (steroidi, visoko-proteinska dijeta, gastrointestinalno krvarenje),

primarno se pripisuje smanjenoj ekskreciji usled smanjene GFR. U srčanoj insuficijenciji, smanjeni minutni volumen vodi vazokonstrukciji, povećanoj reapsorpciji ureje i porastu nivoa ureje u krvi. Međutim, kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, porast ureje u krvi nije samo odraz smanjene GFR, već i izmena u balansu volumena tečnosti, neurohumoralnim aktivnostima i hemodinamici [43]. Smanjenje mišićne mase i kaheksija kod bolesnika sa uznapredovalom srčanom i bubrežnom slabošću takođe mogu doprineti povećanju nivoa ureje [44]. Stoga se ureja može shvatiti kao sveobuhvatniji marker koji, reflektujući međuodnos između renalne i kardijalne disfunkcije, može poslužiti i kao potencijalni surogat za povećanu upotrebu lekova na koje utiče bubrežna funkcija (visoke doze diuretika ili ACE inhibitora) ili za malnutriciju.

ZAKLJUČAK

Rezultati prikazane studije podržavaju hipotezu da merenje BNP-a i TnT može poslužiti kao dodatni alat u stratifikaciji KV rizika kod predijaliznih bolesnika sa HBS. Logaritamski transformisane vrednosti BNP-a, prisustvo aortnih kalcifikacija, TnT i nivo serumske uree bili su značajni i nezavisni prediktori KV mortaliteta kod naših bolesnika, u prisustvu svih drugih kliničkih, laboratorijskih i ehosonografskih parametara KV statusa. Potrebna su dalja istraživanja koja bi utvrdila da li agresivne intervencije usmerene na KV faktore rizika u predijaliznom periodu mogu smanjiti nivo BNP-a i TnT i, u skladu sa tim, proporcionalno poboljšati KV ishod kod bolesnika sa HBS.

LITERATURA

- Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Nephrology*. 1999; 12: 69–76.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351(13): 1296–1305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004; 164(6): 659–663.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R. Biomarkers in hemodialysis patients. *Adv Clin Chem* 2012; 57: 29–56.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357–2368.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.
- Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
- Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 1009–1019.
- Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 321–330.
- Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Parlongo S, Cataliotti A, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515.
- Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.
- Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 350–356.
- Coudrey L. The troponins. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1173–1180.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020–2035.
- Vaduganathan M, Bhatt DL. Elevated troponin levels in stable patients undergoing hemodialysis: a red flag or a red herring? *Am J Nephrol* 2016; 43: 170–172.
- Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112: 3088–3096.
- K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl 3): S1–153.
- Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 491–501.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, et al. US renal data system 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(3 suppl 1): Svi, S1–S305.
- Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci* 2005; 109: 75–82.
- Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1644–1651.
- Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, et al. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level

- and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease in a Community-Based Population. *Circ J* 2010; 74: 792-797.
23. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka, Shinbo H, et al. B-type natriuretic peptide levels and cardiovascular risk in patients with diastolic dysfunction on chronic haemodialysis: cross-sectional and observational studies. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 683-690.
 24. Cheng YJ, Yao FJ, Liu LJ, Tang K, Lin XX, Li WJ, et al. B-type Natriuretic Peptide and Prognosis of End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): e79302.
 25. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1201-1208.
 26. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP—marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1036-1040.
 27. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif* 2011; 31: 70-76.
 28. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 551-557.
 29. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
 30. Wood GN, Keevil B, Gupta J, Foley R, Buktana A, McDowell G, et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1610-1615.
 31. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ, Tun A, Singh N, Singh HK, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: a two year outcome analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 991-998.
 32. Beciani M, Tedesco A, Violante A, Cipriani S, Azzarito M, Sturniolo A, et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 942-946.
 33. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Zhang J, Cheng Yj, Lin XX, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clinics (San Paulo)* 2015; 70(4): 301-311.
 34. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293(14): 1737-1745.
 35. Hayashi T, Obi Y, Kimura T, Iio K, Sumitsuji S, Takeda Y, et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2936-2942.
 36. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3) 657-671.
 37. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-168.
 38. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 327-332.
 39. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol* 2012; 25(2): 211-218.
 40. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Báez A, Muñoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(10): 1795-1801.
 41. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated Progression and Morbidity in Patients With Aortic Stenosis on Chronic Dialysis. *Circ J* 2005; 69: 1535-1539.
 42. Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, Appleton D, Nusca A, Varma A, et al. Relation of Blood Nitrogen to Long-Term Mortality in Patients With Heart Failure. *J Cardiol* 2008; 101: 1643-1647.
 43. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1781-1786.
 44. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Foody JM, Masoudi FA, Rathore SS, et al. Serum urea nitrogen, creatinine, and estimators of renal function: mortality in older patients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1134-1142.
 45. Stosovic M, Stanojevic M, Simic-Ogrizovic S, Jovanovic D, Djukanovic Lj. Relation between Serum Urea and Mortality of Hemodialysis Patients Urea and Mortality of Hemodialysis Patients. *Renal Fail* 2009; 31: 335-340.
 46. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
 47. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; 66: 2054-2060.