

UDK 616.12-092:616.61-036.1-06  
COBISS.SR-ID 283232524

## PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI KARDIOVASKULARNOG OBOLJEVANJA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI I MOGUĆNOSTI PREVENCIJE

## PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND POSSIBILITIES OF PREVENTION

*Biserka Tirmenštajn Janković*

ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR,

**Sažetak:** Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vrlo česta komplikacija i glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa uznapredovalom hroničnom bubrežnom bolešću (HBB). Brojne epidemiološke studije su potvrdile ovu povezanost, a kliničke i eksperimentalne studije su proširile postojeća saznanja o patofiziološkim mehanizmima uključenim u ove procese. Tradicionalni faktori rizika za KVB su istovremeno i faktori rizika za HBB, te su stoga visoko zastupljeni u populaciji bolesnika sa HBB. Međutim, tokom progresije HBB javljaju se i netradicionalni faktori rizika specifični za uremiju, kao što su albuminurija, anemija, hiperparatireoidizam, metabolička bolest kostiju, hiperhomocistinemija, malnutricija, dislipidemija, inflamacija, endotelna disfunkcija i oksidativni stres. Krajnji rezultat aditivnog delovanja ovih faktora je ubrzani razvoj ateroskleroze što dalje ubrzava progresiju i KVB i HBB. Uprkos dostupnosti efikasnih tretmana, KVB je još uvek nedovoljno dijagnostikovana i lečena u ovoj grupi bolesnika. Bolesnike sa HBB bi stoga trebalo prepoznati kao grupu visokog KV rizika. Dodatne randomizovane, kontrolisane studije su neophodne u istraživanju preventivnih strategija i proceni terapijskih pristupa kod bolesnika sa različitim stepenima renalne disfunkcije.

**Ključne reči:** kardiovaskularna bolest, hronična bubrežna bolest, patofiziološki mehanizmi, prevencija.

**Summary:** Cardiovascular disease (CVD) is a very common complication and major cause of morbidity and mortality in patients with advanced chronic kidney disease (CKD). Since the first description of the association between CKD and CVD, numerous epidemiological studies have confirmed, and clinical and experimental studies have further expanded the existing knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in these processes. Traditional risk factors for CVD are at the same time the risk factors for CKD, and are therefore highly represented in the CKD population. However, during CKD progression, non-traditional uremia-specific risk factors also occur, such as albuminuria, anemia, hyperparathyroidism, bone metabolic disease, hyperhomocystinaemia, malnutrition, dyslipidemia, inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress. The ultimate result of the additive effect of these factors is the accelerated development of atherosclerosis that substantially increases the burden of CVD and accelerates the progression of CKD. Despite the availability of effective treatments, CVD is still underdiagnosed and undertreated in this group of patients. Patients with CKD should therefore be recognized as a group at high CV risk. Additional randomized, controlled trials are urgently needed in researching preventive strategies and assessing therapeutic approaches in patients with varying degrees of renal dysfunction.

**Key words:** cardiovascular disease, chronic kidney disease, pathophysiological mechanisms, prevention

### UVOD

Povezanost između hronične bubrežne bolesti (HBB) i kardiovaskularnih (KV) abnormalnosti, prvi put je zabeležio dr Richard Bright još 1836. godine. On je zapazio

da se strukturne promene u srcu bubrežnih bolesnika sastoje uglavnom od hipertrofije čiji je stepen proporcionalan dužini trajanja bubrežne bolesti, pa je pretpostavio da promenjeni kvalitet krvi, naročito u perifernoj vaskulaturi, zahteva povećanu silu koja bi

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn Janković, ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, Rasadnička bb, 19000 Zaječar

E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com

Rad primljen: 11.11.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

državala cirkulaciju. Uzimajući u obzir da je bubrežna bolest primarni poremećaj, a KV promene su sekundarne, Bright je postavio koncept bubrežnog porekla KV bolesti (KVB) [1]. Mnoge epidemiološke studije od tada potvrdile su ovu povezanost, ali su pružile tek delimične odgovore na brojna pitanja, pre svega zbog činjenice da klinička istraživanja u oblasti kardiologije, po pravilu, isključuju bolesnike sa značajnom HBB [2]. Sa druge strane, patofiziološka istraživanja ukazuju da postupci usmereni na prevenciju progresije HBB takođe preveniraju i KV morbiditet i mortalitet.

### **Kardiovaskularni rizik i kardiovaskularno oboljevanje u HBB**

Pionirski radovi Lindnera i saradnika iz 1974. godine pokazali su da bolesnici lečeni ponavljanim hemodijalizama imaju ubrzani razvoj ateroskleroze i da umiru od KVB u ranijem životnom dobu nego opšta populacija [3]. Inicijalno se smatralo da je povećani KV rizik ograničen samo na ovu populaciju bolesnika sa terminalnom HBB, pa je izračunato da je, nakon stratifikacije prema starosti, polu, rasi i prisustvu ili odsustvu diabetes mellitus-a, KV mortalitet dijaliznih bolesnika 10-20 puta veći nego u opštoj populaciji [4]. Međutim, kasnije studije pokazale su da se povećani KV rizik prostire kroz čitav spektar i sve stadijume HBB, pa su već povećana albuminurija i blago snižena jačina glomerulske filtracije (JGF) udružene sa povećanom učestalošću KVB [5, 6]. Istraživanje apsolutnog KV rizika u velikoj kohorti opšte populacije u Kanadi pokazalo je da tridesetogodišnji bolesnici sa HBB u stadijumu 3B imaju skraćene očekivane dužine života za 17 godina, a u stadijumu 4 za 25 godina u poređenju sa osobama koje nemaju HBB, što znači da je očekivana dužina života značajno redukovana kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom [7].

Kliničke studije su pokazale da se kod bolesnika sa blagom do umerenom HBB (stadijumi 3A i 3B) registruje mnogo viša incidenca KV mortaliteta nego incidenca bubrežne insuficijencije, što ukazuje da su ove osobe u većoj meri opterećene povećanim rizikom KVB nego rizikom terminalnog stadijuma HBB koji zahteva terapiju zamene renalne funkcije [5, 6, 8]. Povećani KV rizik u HBB uslovljen je delovanjem brojnih tradicionalnih, ali i pojavom netradicionalnih,

specifičnih faktora rizika koji se razvijaju tokom progresije HBB, a koji udruženi, bolesnike sa HBB svrstavaju među najrizičnije grupe za razvoj KVB. Spektar KVB u HBB uključuje ishemijsku (koronarnu) bolest srca, kongestivnu srčanu insuficijenciju, aritmije i perifernu vaskularnu bolest.

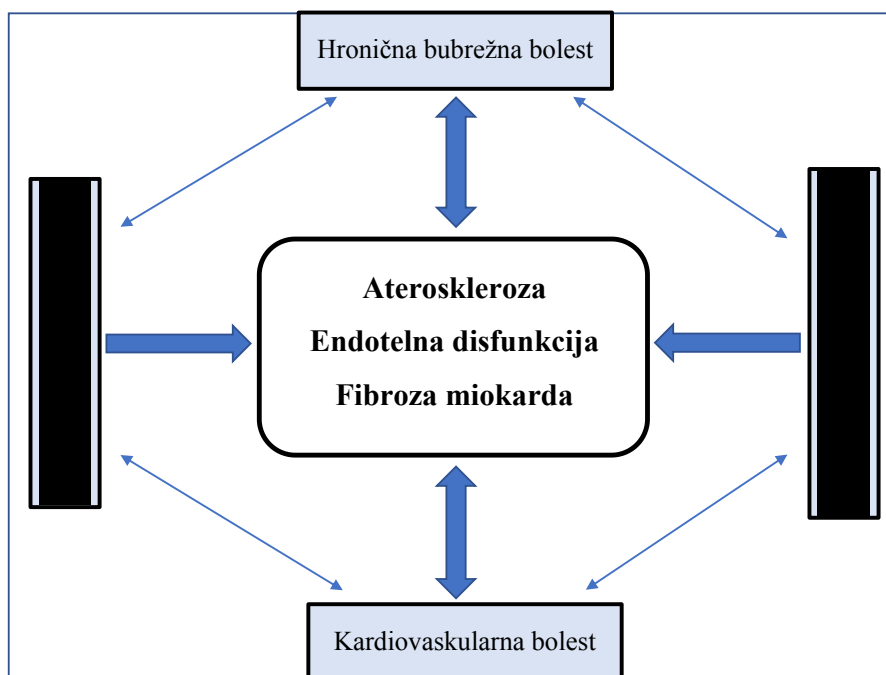
### **Faktori kardiovaskularnog rizika u hroničnoj bubrežnoj bolesti**

S obzirom da je HBB često rezultat hipertenzije i diabetes mellitus-a, povećani kardiovaskularni rizik kod bubrežnih bolesnika se dugo smatrao posledicom ovih osnovnih bolesti. Međutim, meta analize su jasno pokazale da su oštećena bubrežna funkcija i povećana albuminurija faktori kardiovaskularnog rizika potpuno nezavisni od prisustva hipertenzije ili diabetes mellitus-a [9, 10]. Nedavno je dokazano da, u populaciji bolesnika sa HBB, procena JGF i albuminurije poboljšava predikciju KV rizika, pri čemu je poboljšanje veće za KV mortalitet i srčanu insuficijenciju, nego za koronarnu arterijsku bolest i moždani udar [11]. Ovo potvrđuje da je povezanost bubrežne funkcije i albuminurije sa KV rizikom nezavisna od tradicionalnih faktora KV rizika i da netradicionalni, za bubrež specifični mehanizmi, mogu značajno doprineti KV riziku. Razjašnjenje ovih mehanizama bi moglo pomoći smanjenju KV rizika i poboljšanju ishoda kod osoba sa HBB [12].

Tradicionalni faktori rizika za KVB su istovremeno i faktori rizika za HBB, te su, stoga, sa visokom učestalošću prisutni u populaciji bolesnika sa HBB. Osim hipertenzije i diabetes mellitus-a, oni obuhvataju i stariju životnu dob, dislipidemiju, pušenje i gojaznost. Netradicionalni ili „novi“ faktori rizika su specifični za uremiju i, samim tim, mnogo češći kod bolesnika sa HBB nego u opštoj populaciji. Oni uključuju albuminuriju, anemiju, hiperparatireoidizam, metaboličku bolest kostiju, hiperhomocistinemiju, malnutriciju, izoforme apolipoproteina, inflamaciju, endotelnu disfunkciju i oksidativni stres. Različiti tradicionalni i netradicionalni faktori rizika pokazuju tendenciju da deluju aditivno i ubrzavaju razvoj ateroskleroze i progresiju HBB [2, 13]. Kompleksna povezanost između tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika sa KVB i HBB je prikazana na grafikonu broj 1 [14].

Grafikon 1. Povezanost tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika sa kardiovaskularnom bolešću i hroničnom bubrežnom bolešću. Modifikovano prema Subbiah i sar [14].

Figure 1. Relationship between traditional and non-traditional risk factors and cardiovascular disease and chronic kidney disease. Modified according Subbiah et al [14].



### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Hipertenzija je dobro poznat i značajan faktor rizika za razvoj HBB, ali i HBB, čak i u ranom stadijumu, može izazvati hipertenziju koja je dalje odgovorna za povećanje KV rizika i ubranu progresiju HBB [2]. Brojni su mehanizmi koji učestvuju u razvoju hipertenzije u HBB, a oni utiču i na osnovne principe lečenja. Hipertenzija u HBB se primarno razvija i održava usled disbalansa različitih vazoaaktivnih supstanci – aktivaciji/nedovoljnoj supresiji vazokonstriktornih sistema (renin-angiotenzin-aldosteron sistem [RAAS], simpatički nervni sistem) i smanjenoj produkciji vazodilatatornih agenasa (azot oksid [NO], prostaglandini). Povećanje simpatičkog tonusa je posredovano aferentnim signalima koji se generišu usled ishemije u funkcionalno oštećenim bubrezima. Koncentracije kateholamina su, takođe, povišene u cirkulaciji bolesnika sa HBB usled snižene aktivnosti renalaze, enzima koji se stvara uglavnom u bubrezima i igra ulogu u inaktivaciji kateholamina [2, 12, 15]. Sa opadanjem JGF dolazi do ushodne regulacije RAAS koji podstiče retenciju vode i soli. Visok nivo angiotenzina II povećava intracelularni

sadržaj Na i Ca, izaziva vazokonstrikciju i povećanje krvnog pritiska. Višak oba primarna medijatora RAAS-a, angiotenzina i aldosterona, dovodi do povećanja endotelne rigidnosti u krvnim sudovima i fibroze srca i bubrega, što direktno doprinosi razvoju KVB i HBB [2, 12, 16]. Prekomerna stimulacija oba vazokonstriktorna sistema stimuliše produkciju superoksida, interleukina 6 i drugih proinflammatoryh citokina. Sa druge strane smanjuje se dostupnost NO, koji je uključen u kontrakciju i rast vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, agregaciju trombocita i adheziju leukocita za endotel [12]. Drugi ključni faktor za endotelnu funkciju je asimetrični dimetil arginin (ADMA), koji inhibira produkciju NO, redukuje udarni volumen i povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju i krvni pritisak (KP) [17]. Koncentracija ADMA-a se povećava sa opadanjem bubrežne funkcije i prognostički je značajna za mortalitet i kardiovaskularne komplikacije kod bolesnika sa HBB [18]. Povećana koncentracija ADMA-a zajedno sa simpatičkom hiperaktivnošću je snažno povezana sa koncentričnom hipertrofijom leve komore (HLK) [17].

Endotelna disfunkcija je karakteristika uznapredovale HBB (JGF <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) i njena povezanost sa hipertenzijom je dobro utemeljena [19]. Povećana rigidnost arterija se nalazi kroz čitav spektar HBB, učestvuje u razvoju hipertenzije i nezavisan je faktor rizika za KV događaje [20]. Od ostalih faktora, sekundarni hiperparatireoidizam je udružen sa povećanjem intracelularne koncentracije Ca i može voditi vazokonstrikciji i hipertenziji. Hipertenzija se može pogoršati i usled terapije renalne anemije rekombinantnim humanim eritropoetinom. U sistolnoj hipertenziji, glavnu ulogu igraju kalcifikacije, smanjena elastičnost velikih arterija, kao i često prisustvo hiperkinetičke cirkulacije uzrokovane anemijom i kreiranjem arteriovenske fistule kao vaskularnog pristupa za hemodijalizu. Kako se filtraciona funkcija bubrega pogoršava i bubrežna slabost progredira, retencija vode i soli preuzima esencijalnu ulogu u održavanju hipertenzije, vodeći povećanju volumena plazme i udarnog volumena [21].

HLK je najčešći poremećaj srčane strukture i funkcije u HBB. U populaciji bolesnika sa HBB koji imaju JGF nižu od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, HLK se može detektovati kod 50% bolesnika, pri čemu je dominantna koncentrična hipertrofija [22]. Prema istraživanjima Foley-a i saradnika sprovedenim u grupi od 433 bolesnika sa terminalnim stadijumom HBB, prevalenca HLK na početku dijaliznog lečenja je 74% [23]. Poreklo HLK u HBB je multifaktorijalno. Patofiziološki faktori obuhvataju opterećenje pritiskom, opterećenje volumenom i faktore povezane sa uremijom. Pritom, hipertenzija i arterioskleroza izazivaju opterećenje pritiskom i dovode do koncentrične HLK, dok anemija, hipervolemija i arteriovenska fistula izazivaju opterećenje volumenom i primarno dovode do dilatacije leve komore sa ekcentričnom hipertrofijom. Na početku, HLK može biti kompenzatorni proces koji omogućava levoj komori da poveća srčani rad i održi konstantni nivo istegnutosti komorskog zida. Međutim, trajno opterećenje odlikuje povećana brzina potrošnje energije, a nastali disbalans između potrošnje i proizvodnje energije dovodi do hroničnog energetskog deficita i smrti miocita. U uslovima relativno smanjene kapilarne gustine i zadebljanja intramiokardnih arteriola, napreduju maladaptivne strukturne promene u kojima dominira akumulacija kolagena i intersticijalna fibroza miokarda [24]. Fibroza vodi progresivnom pogoršanju kontraktilnosti sa

povećanjem krutosti zida miokarda, sistolnoj i dijastolnoj disfunkciji, dilatativnoj kardiomiopatiji i kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. U razvoju HLK kod bolesnika sa HBB učestvuju i nehemodinamski faktori, kao što je povećani oksidativni stres i aktivacija ksantin oksidaze. Aktivacija RAAS-a izaziva hiperaldosteronemiju koja podstiče kardijalnu fibrozu putem produkcije profibrotičkog transformišućeg faktora rasta. HLK može biti podstaknuta primenom Fe ili eritropoetina u terapiji renalne anemije, ili deficitom vitamina D. Novije studije ukazale su na nove biomarkere uključene u patogenezu HLK. Jedan od njih je fibroblastni faktor rasta FGF23, koji je primarno uključen u poremećaj metabolizma minerala i kostiju i sekundarni hiperparatireoidizam. Povećani nivo FGF23 je najranije detektovana serumska abnormalnost kod bubrežnih bolesnika sa poremećenim metabolizmom minerala i kostiju, i njegov nivo postepeno raste sa opadanjem bubrežne funkcije. Rezultati više kliničkih studija su potvrdili postojanje uske povezanosti između FGF23 i HLK [25]. Vitamin D je, takođe, uključen u regulaciju imunog, kardiovaskularnog i endokrinog odgovora kroz aktivaciju nuklearnog vitamin D receptora visokog afiniteta (VDR). Nedavno je ispitivana povezanost između HLK i VDR genskog polimorfizma i pokazano je da je VDR BsmI genski polimorfizam uključen u razvoj HLK u terminalnom stadijumu HBB i nezavisno povezan sa progresijom HLK kako kod dijaliznih, tako i kod predijaliznih bolesnika [26, 27]. Najnovija istraživanja se fokusiraju na otkrivanje još specifičnijih mehanizama kako bi se identifikovali novi terapijski ciljevi kod bubrežnih bolesnika. Endogene mikro RNA (miRNA) su kratke, ne-kodirajuće vrste RNA, koje su post-transkripcioni regulatori usmereni na specifične mRNA, što rezultira u supresiji proteinske sinteze ili u povećanju degradacije mRNA putem komplementarnog vezivanja i na taj način utiče na ćelijsku funkciju. Poremećena regulacija specifičnih miRNA se sreće kao ključni patološki faktor u mnogim KVB. Tako, npr. miRNA-212/132 klaster je identifikovana kao centralni regulator u razvoju HLK izazvane opterećenjem pritiskom i srčane insuficijencije, putem represije antihipertrofičnog transkripcionog faktora FOXO3 [28]. Međutim, još uvek ne postoje dokazi koji potvrđuju kardijalnu ekspresiju miRNA u HBB, što otvara vrata za nova istraživanja.

Visoka prevalenca HLK sa pridruženim rizikom poremećaja srčanog ritma može, bar delimično, objasniti zašto je prevalenca iznenadne srčane smrti povećana u HBB. U opštoj populaciji, iznenadna srčana smrt se pojavljuje sa učestalošću 1/1000 osoba-godina i smatra se uzrokom 6-13% svih smrti, dok se među osobama sa HBB pojavljuje sa stopom od 59/1000 osoba-godina i čini 26% svih uzroka smrti. Pored visoke prevalencije HLK, poremećen elektrolitni balans i povećana prevalenca koronarne arterijske bolesti su predisponirajući faktori za iznenadnu srčanu smrt u bolesnika sa HBB [29].

Valvularna srčana bolest i ateroskleroza se javljaju već u ranijim stadijumima HBB, sa višom prevalencom nego u opštoj populaciji. Za vaskularnu bolest kod bubrežnih bolesnika je karakteristično da se kalcifikacije razvijaju na 2 različita mesta u zidu krvnog suda: kao kalcifikacije intimnih plakova i kao medijalne kalcifikacije ograničene na sloj glatkih mišićnih ćelija sve do lamine elastike arterijskog zida. Kalcifikacije u intimi se obično javljaju kod starijih dijaliznih bolesnika sa dužom istorijom netradicionalnih faktora rizika (pušenje, dislipidemija), dok se medijalne kalcifikacije javljaju kod bolesnika u proseku mlađih, oko 20 godina, sa dužim dijaliznim stažom i češćim poremećajima balansa Ca i P. Vaskularne kalcifikacije su povezane sa KV mortalitetom preko povećane brzine pulsne talasa aorte koji povećanjem afterload-a doprinosi povećanju mase leve komore [30]. Sa druge strane, kalcifikacije valvula predstavljaju rizik za nastanak valvularne stenoze, povećavaju rizik od pojave infektivnog endokarditisa, hipertrofije leve komore i srčane slabosti, i takođe su nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta [31]. Mehanizam nastanka kardiovaskularnih kalcifikacija u uremiji je složen i rezultat je poremećenog mineralnog i koštanog metabolizma. Kalcijum fosfat se taloži u krvnim sudovima, miokardu i srčanim valvulama uglavnom u obliku apatita, ali to nije pasivan proces koji se zasniva na precipitaciji viška Ca i P u ekstracelularnom matriksu, već se radi o strogo kontrolisanom, aktivnom ćelijskom procesu koji uključuje apoptozu, osteohondrogenu diferencijaciju glatkih mišićnih ćelija i degradaciju elastina [32]. Čitav proces je regulisan interakcijom brojnih modulatora: inhibitora kalcifikacija (fetuin A, matrix Gla protein, osteopontin, osteoprotegerin, pirofosfati), promotera

kalcifikacija (fosfati, kalcijum, lipidi, inflamacija) i produkta kalcijum x fosfor, paratireoidnog hormona i leptina [30, 32]. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije u HBB smanjuje se raspoloživost aktivnog oblika vitamina D, i to usled nedostatka njegovog prekursora, snižene aktivnosti 1 alfa hidroksilaze koja se sintetiše u bubrežima i odgovorna je za konverziju prekursora u aktivni oblik vitamina, ili oba faktora. Deficit vitamina D je povezan sa povećanim rizikom KV događaja i promenom srčane strukture i funkcije [13]. Vitamin D i PTH regulišu nivo neorganskog fosfata koji se, zbog povećane senzitivnosti glatkih mišićnih ćelija, danas smatra glavnim promoterom kalcifikacija u HBB. Neogranski fosfat nastaje hidrolizom ekstracelularnog pirofosfata pomoću enzima alkalne fosfataze čiji je nivo povišen u HBB. Ekstracelularni pirofosfat je potentni inhibitor depozita kalcijum-fosfora in vitro i in vivo, i u budućnosti bi mogao predstavljati novu terapijsku opciju za bubrežne bolesnike. Aktuelna istraživanja se, generalno, više bave inhibitorima kalcifikacija, jer je sinteza inhibitora osnovni mehanizam kojim same ćelije mogu prevenirati razvoj vaskularnih kalcifikacija [33].

Dislipidemija je jedan od najsnažnijih faktora rizika za neželjene KV događaje u populaciji bolesnika sa HBB. Lipidni profil bolesnika sa HBB se karakteriše niskim nivoom HDL holesterola i visokim nivoom triglicerida, sa normalnim do niskim ukupnim holesterolom i LDL holesterolom. Hipertrigliceridemija se pripisuje odloženom katabolizmu i povećanoj hepatičkoj produkciji lipoproteina bogatih trigliceridima, a u manjem stepenu prisustvu inhibitora lipaze. Mada povećan nivo LDL holesterola nije tipična karakteristika ovih pacijenata, jedna subfrakcija LDL-a niske gustine (sdLDL – small-density) je povećana i ima sposobnost penetracije u zid krvnog suda gde podleže ekscesivnoj oksidaciji i podstiče aterosklerotični proces [34]. Osim toga, sastav i funkcija HDL holesterola su značajno izmenjeni u HBB, što vodi ne samo gubitku zaštitnih svojstava, već i transformaciji u toksične partikule [35]. Zahvaljujući novostečenom aterogenom potencijalu, povećani nivo HDL holesterola paradoksalno postaje tokom vremena značajno povezan sa ukupnim i KV mortalitetom dijaliznih bolesnika [36].

Inflamacija niskog stepena je jedan od netradicionalnih faktora rizika koji su ključni u

patogenezi ateroskleroze, vaskularnih kalcifikacija i drugih uzroka KVB, a može doprineti razvoju proteinsko energetske malnutricije i drugih komplikacija u HBB. Inzulinotropni biomarkeri, kao što su visoko senzitivni CRP i interleukin 6, nezavisno predviđaju mortalitet kod ovih bolesnika. Uzroci inflamacije u HBB su multifaktorijski i uključuju disbalans između povećane produkcije (usled multiplih izvora inflamatornih stimulusa kao što su oksidativni stres, acidoza, hipervolemija, komorbiditeti, infekcije, genetski i epigenetski uticaji, i dijalizna procedura) i neadekvatnog uklanjanja (usled snižene glomerularne filtracije, ili neadekvatnog dijaliznog klirensa u terminalnoj HBB) proinflatornih citokina [37].

Ovo nisu jedini patofiziološki mehanizmi koji povezuju HBB sa povećanim KV rizikom, ali mnogi od njih se tek otkrivaju ili se i dalje istražuju, pa lista još uvek nije kompletna. Kompleksna interakcija između srca i bubrega je najbolje opisana terminom kardiorrenalnog sindroma, koji obuhvata 5 tipova. Tip 4 se definiše kao HBB koja dovodi do srčane hipertrofije, snižene renalne funkcije i povećanog rizika neželjenih KV događaja, i u

poslednje vreme se često naziva „renokardijalni sindrom“ [38]. Rizik od KV događaja u HBB je uplivisan, pored tradicionalnih faktora rizika, i specifičnim faktorima rizika. Kako HBB progredira, tako faktori rizika specifični za uremiju postaju sve dominantniji, a rizik od KVB nezaustavljivo raste.

### PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Prevenција KVB može se postići promenama životnog stila i farmakološkim intervencijama. Kod bolesnika sa HBB, mere prevencije su uglavnom usmerene na postizanje najbolje moguće kontrole tradicionalnih faktora rizika. Međutim, s obzirom da se KV rizik progresivno povećava sa opadanjem bubrežne funkcije, prevenciju gubitka bubrežne funkcije treba postaviti kao cilj per se. Strategije usmerene na usporavanje ili zaustavljanje progresivnog gubitka bubrežne funkcije ne odlažu samo potrebu za terapijom zamene bubrežne funkcije, već takođe smanjuju i KV rizik (tabela 1.).

Tabela 1. Prevencija kardiovaskularnih bolesti u hroničnoj bubrežnoj bolesti  
Table 1. Prevention of cardiovascular disease in chronic kidney disease

Promena životnog stila	Farmakološke intervencije
Prestanak pušenja	Kontrola hipertenzije
Redukcija unosa soli	Kontrola glikemije
Restrikcija proteina	Kontrola nivoa lipida
Održavanje poželjne telesne težine	Antiagregaciona terapija
Fizička aktivnost	Kontrola anemije
	Kontrola poremećaja mineralnog metabolizma
	Sniženje nivoa mokraćne kiseline
	Korekcija metaboličke acidoze

#### PROMENE ŽIVOTNOG STILA

U opštoj populaciji pušenje je povezano sa rizikom razvoja HBB, dok je u populaciji bubrežnih bolesnika udruženo sa ubrzanom opadanjem JGF. Smatra se da pušenje podstiče razvoj fibroze bubrega zahvaljujući negativnom uticaju na brojne faktore uključene u fibrogenezu kao što su endotelna funkcija, oksidativni stres, aktivacija faktora rasta uključujući angiotenzin II i endotelin-1, pogoršanje metabolizma lipoproteina i insulinska rezistencija [39]. Rizik razvoja HBB opada sa vremenom koje prolazi od prestanka pušenja i povećava sa kumulativnim izlaganjem, što sugerise doznu zavisnost i uzročno-posledičnu povezanost [40]. Pored negativnog uticaja na progresiju HBB, pušenje

doprinosi i povećanom KV riziku u ovoj populaciji. U japanskoj kohortnoj studiji u kojoj je učestvovalo skoro 35000 osoba, kod bolesnika sa HBB pušenje je bilo udruženo sa duplo većim rizikom ukupnog i KV mortaliteta [41]. Sve je više dokaza o korisnim efektima prekida pušenja, pa je nedavno saopšteno da prekid pušenja smanjuje opadanje JGF kod nedijabetičnih bolesnika sa HBB lečenih inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) [42]. Stoga, prekid pušenja treba stimulisati i ohrabrivati kako kod osoba sa HBB, tako i kod onih sa prisutnim faktorima rizika za razvoj HBB.

Bolesnici sa HBB se odlikuju visokom učestalošću hipertenzije koja je senzitivna na so i sklonošću ka retenciji tečnosti. Visoki unos

solu može podstaći renalnu disfunkciju i progresiju HBB putem direktnih i indirektnih mehanizama: povećanja ekstracelularnog volumena, glomerularne hiperperfuzije koja rezultira glomerulosklerozom i proteinurijom, stimulacije sinteze proinflammatoryh citokina, povećanja oksidativnog stresa, aktivacije simpatičke aktivnosti. Nedavno je dokazano je da visoki unos soli može oslabiti antihipertenzivne i antiproteinurične efekte blokatora RAAS [43]. Povezanost unosa soli sa krvnim pritiskom je osnova verovanja da restrikcija unosa soli može prevenirati KV događaje povezane sa hipertenzijom, pa se stoga preporučuje da dnevni unos kuhinjske soli u HBB bude 2000mg/dan a da ne premašuje 5g dnevno [44]. Međutim, povezanost između unosa soli i KV rizika nije definitivno razjašnjena. Tako je nedavna analiza 4 velike studije pokazala da je kod hipertenzivnih bolesnika ekskrecija Na veća od 7g/dan, kao marker unosa soli, povezana sa povećanim rizikom KVB, ali je i ekskrecija Na manja od 3g/dan takođe bila udružena sa povećanim KV rizikom [45].

Poznato je da dijeta sa visokim sadržajem proteina nepovoljno utiče na renalnu hemodinamiku povećanjem intraglomerulskog pritiska i glomerulskom hiperfiltracijom, što dugoročno može dovesti do oštećenja bubrežne funkcije, naročito u uslovima već postojećeg oboljenja bubrega. Međutim, uprkos brojnim kliničkim studijama efikasnost niskoproteinske dijete u usporavanju progresije HBB ostaje i dalje kontroverzna. Trenutno je aktuelno gledište po kome niskoproteinska dijeta pokazuje korisne efekte na smanjenje rizika od razvoja terminalnog stadijuma HBB usled smanjenja uremijskih simptoma i odlaganja dijalizne terapije, uprkos malom efektu na opadanje JGF. Niskoproteinska dijeta takođe smanjuje metaboličku acidozu i hiperfosfatemiju, čime se postiže bolja kontrola poremećaja koštanog i mineralnog metabolizma i ublažava insulinsku rezistenciju i oksidativni stres [46]. Uzimajući u obzir ove korisne efekte, sa jedne strane, i rizik od malnutricije izražen kod starijih osoba sa druge strane, aktuelne smernice sugerišu proteinski unos niži od 0,8g/kg telesne težine za odrasle bubrežne bolesnike čija je JGF manja od 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Implementaciju ovih preporuka je teško sprovesti u praksi zbog nedostatka komplijanse i potrebe za strogim nadzorom kod velikog broja bolesnika sa HBB [44]. Stoga, najnovije preporuke radne grupe ERA/ EDTA (European Renal Association/

European Dialysis and Transplantation Association) o renalnoj nutriciji predlažu 5 (stadijum 3b HBB) do 8 poseta (stadijum 4 HBB) dijetetičaru godišnje, sa ciljem da se postigne optimalni nadzor koji bi omogućio individualni pristup navikama svakog bolesnika [47].

Gojaznost je nezavistan faktor rizika za razvoj i progresiju HBB. Ona može indirektno voditi do HBB povećanjem rizika od hipertenzije, ateroskleroze i diabetes mellitusa tip 2, ali može imati i direktne patofiziološke efekte: kroz glomerulsku hiperfiltraciju, faktore rasta i promene nivoa adipokina može voditi fibrozi, glomerulosklerozi i bubrežnoj bolesti [48]. Pored toga, utvrđeno je da gojaznost ima prediktivnu vrednost za KV bolest i mortalitet kod bolesnika sa HBB, pri čemu se obim struka pokazao kao bolji parametar za procenu rizika od BMI [49]. Sistematski pregled 13 randomizovanih, kontrolisanih studija o gubitku težine kod gojaznih osoba sa HBB, otkriva da je namerni gubitak težine bio povezan sa redukcijom proteinurije nezavisno od efekta na sniženje krvnog pritiska [50]. Sa druge strane, neke studije su pokazale da je gojaznost protektivni faktor kod dijaliznih bolesnika sa terminalnim stadijumom HBB, verovatno zato što je malnutricija udružena sa višim mortalitetom u poređenju sa gojaznošću. Međutim, čak i kod dijalizno lečenih bolesnika, visceralna gojaznost je udružena sa povećanim rizikom koronarnih kalcifikacija i neželjenih kardiovaskularnih događaja [51].

Između gojaznosti i smanjene fizičke aktivnosti postoji snažna veza. Svetska zdravstvena organizacija je nedavno saopštila da je fizička neaktivnost četvrti vodeći uzrok mortaliteta u svetu, što ukazuje da sedanterni način života treba posmatrati kao zasebnu bolest [52]. Bolesnici sa HBB se odlikuju smanjenom tolerancijom napora i smanjenom fizičkom aktivnošću. Opservacione studije su pokazale da je povećanje fizičke aktivnosti kod bolesnika sa HBB udruženo sa sniženjem albuminurije [53] i ukupnog i KV mortaliteta [54]. Osim toga, fizička aktivnost umerenog intenziteta je povezana sa poboljšanjem fizičkih performansi, poboljšanjem kvaliteta života i redukcijom KV faktora rizika. Stoga smernice preporučuju da se osobe sa HBB podstiču na fizičku aktivnost koja je kompatibilna sa kardiovaskularnim zdravljem i tolerancijom (sa ciljem najmanje po 30 minuta 5 puta nedeljno) i na postizanje zdrave telesne težine (BMI 20 do 25, prema

demografiji specifičnoj za pojedinu zemlju [44].

## FARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE

### Antihipertenzivna terapija

Hipertenzija kod bubrežnih bolesnika poseduje neke specifičnosti o kojima treba voditi računa u cilju postizanja optimalne kontrole KP. Kod zdravih osoba, KP pokazuje noćni pad od približno 10-20%, koji je regulisan delovanjem nekoliko faktora uključujući diurnalne varijacije u autonomnoj funkciji nervnog sistema, ekskreciju soli i RAAS. Poremećena regulacija ovih sistema u HBB vodi „non-dipping-u“ ili čak porastu KP u toku noći, koji je udružen sa povećanim KV morbiditetom i mortalitetom i rizikom progresije HBB [55]. Adekvatno sniženje KP redukuje proteinuriju čime usporava opadanje JGF i smanjuje rizik KV događaja. Intenzivnija redukcija krvnog pritiska (ciljni sistolni KP <120 mmHg) može pružiti veću renoprotekciju osobama sa značajnom proteinurijom [ $>1$  g/dan; PCR (protein-to-creatinin ratio)  $>100$ mg/mmol, ACR (albumin-to-creatinine ratio)  $>70$ mg/mmol] u odnosu na one bez proteinurije. To ukazuje da je pored antihipertenzivnog efekta, u izboru optimalne terapije kod bolesnika sa HBB važno uzeti u obzir i uticaj lekova na proteinuriju [56]. Smernice objavljene od strane American College of Cardiology (ACC) 2017. godine preporučuju ciljne vrednosti KP niže od 130/80mmHg za sve odrasle osobe sa hipertenzijom i HBB, bez obzira na protenuriju [57]. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i UK Renal Association sugerišu konzervativniji pristup ciljnim vrednostima KP, koje bi trebalo da budu niže od 140/90 mmHg ukoliko je proteinurija manja od 1,0 g/dan i niže od 130/80 mmHg u prisustvu većeg stepena proteinurije [58, 59]. KDIGO (Kidney Disease Improving Globale Outcomes) smernice takođe sugerišu niže vrednosti ciljnog KP za one sa značajnom proteinurijom, definisano vrednošću  $>300$  mg/dan [60]. ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) smernice sugerišu ciljni sistolni KP  $<140$ mmHg, bez obzira na stepen proteinurije [61]. Očigledno je da postojeći dokazi iz različitih studija ne obezbeđuju jasan konsenzus u pogledu optimalnih vrednosti ciljnog krvnog pritiska u HBB, a u skladu sa dokazima variraju i preporuke koje se navode u smernicama. Na osnovu do sada izloženih stavova moglo bi se zaključiti da bi za

prevenciju KVB verovatno bilo dovoljno održavanje vrednosti KP ispod 140/90mmHg. Međutim, optimalna renoprotekcija se postiže sa vrednostima KP nižim od 130/80mmHg, naročito kod bubrežnih bolesnika sa većim stepenom albuminurije ili dijabetesnom nefropatijom [13]. Lečenje visokog krvnog pritiska kod bolesnika sa bilo kojim stadijumom HBB je od ogromne važnosti za usporavanje ili prevenciju progresije HBB, i predstavlja osnovu kardiovaskularne protekcije. Iako bilo koja klasa antihipertenzivnih lekova može biti efikasna kod bubrežnih bolesnika, od kada je utvrđeno da blokada RAAS redukuje proteinuriju nezavisno od KP, ovi lekovi se smatraju prvom terapijskom linijom za bolesnike sa mikroalbuminurijom i proteinurijom [56, 61]. Primena RAAS blokatora je pokazala korisne efekte na redukciju ukupnog i KV mortaliteta, odnosno na bolje preživljavanje bolesnika u različitim stadijumima HBB [14]. Izbor dodatnih lekova za sniženje krvnog pritiska treba uskladiti sa potrebama i tolerancijom individualnih pacijenata. Najnovije smernice ESC/ESH kao inicijalnu terapiju sugerišu kombinaciju RAAS blokatora sa kalcijumskim antagonistima ili diureticima, dok se kombinacija 2 RAAS blokatora ne preporučuje [61]. Bolesnici sa HBB su obično u hipervolemiji i diuretska terapija je često indikovana. Sa opadanjem GFR, u 4. stadijumu HBB, diuretici Henleove petlje zamenjuju tiazide i postaju neophodni za kontrolu retencije tečnosti i pridružene hipertenzije [44]. Diuretici povećavaju efikasnost RAAS inhibitora u sniženju albuminurije [13], što može rezultirati u dodatnoj renoprotekciji. Tretman beta blokatorima redukuje ukupni mortalitet kod bolesnika sa HBB i hroničnom sistolnom srčanom insuficijencijom kroz sve stadijume predijalizne HBB [62]. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su da većina bolesnika ne uspeva da dostigne ciljne vrednosti krvnog pritiska uprkos intenzivnoj kontroli, nefarmakološkim intervencijama i višestrukoj antihipertenzivnoj terapiji [56]. Postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska je stoga i dalje terapijski izazov, čak veći u populaciji bolesnika sa HBB nego u opštoj populaciji.

### Kontrola glikemije

Diabetes mellitus je vodeći uzrok HBB i nezavisan je faktor rizika za KV mortalitet kod ovih bolesnika [44]. Tokom poslednjih 20 godina razjašnjeno je da glukoza podstiče stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala i da



zajedno sa krajnjim produktima uznapredovale glikozilacije dovodi do aktivacije intracelularnih signalnih molekula, kao što su protein kinaza C i nuklearni faktor kapa B, koji povećavaju ekspresiju faktora rasta i citokina, što rezultira povećanom akumulacijom ekstracelularnog matriksa, pojavom albuminurije i inflamacije u dijabetesnom bubregu. Osim metaboličkim faktorima, ovi putevi se takođe aktiviraju i hemodinamskim faktorima (sistemska hipertenzija, angiotenzin II), indukujući progresivno oštećenje bubrega [63]. Logično bi bilo očekivati da adekvatna kontrola hiperglikemije oslabi štetan učinak aktivacije tih prosklerotičnih i proinflamatornih puteva u bubregu, i da smanji funkcionalne i strukturne manifestacije dijabetesne nefropatije. Postoje dokazi iz kliničkih studija da optimalna kontrola glikemije usporava progresiju mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, uključujući nefropatiju procenjenju albuminurijom [64], ali rezultati meta analize pokazali su samo ograničenu korist od intenzivnog tretmana hiperglikemije u poboljšanju KV ishoda ili smanjenju mortaliteta [65].

Hipoglikemija se u brojnim studijama prepoznaje kao glavni rizik previše intenzivne glikemijske kontrole, i taj rizik se povećava sa sniženjem bubrežne funkcije. Stoga se u poslednjim KDIGO smernicama preporučuje ciljna vrednost HbA1c od približno 7% za prevenciju ili odlaganje progresije mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, uključujući dijabetesnu bolest bubrega. Ukoliko postoji rizik od hipoglikemije ciljani HbA1c ne sme biti <7%, a savetuje se da bude iznad 7% i u slučaju prisutnih komorbiditeta ili ograničenog očekivanog životnog veka. Kod bolesnika koji imaju HBB i DM, kontrola glikemije čini deo preporučenih multifaktorijalnih interventnih strategija usmerenih na kontrolu krvnog pritiska i kardiovaskularnog rizika, što podrazumeva upotrebu ACEi, ARB, statina i inhibitora agregacije trombocita gde je to klinički indikovano [44].

Nedavno objavljena meta analiza o efektima oralnih hipoglikemika na ukupni i kardiovaskularni mortalitet u dijabetesu tipa 2, pokazala je da preparati sulfonil ureje značajno povećavaju rizik ukupnog mortaliteta, dok inhibitori dipeptil peptidaze 4 (DPP4i) u kombinaciji sa metforminom kao dvojnja terapija konzistentno smanjuju rizik ukupnog i KV mortaliteta [66]. Međutim, u

uznapredovalom stadijumu HBB metformin i dugo-delujući hipoglikemijski agensi su kontraindikovani zbog rizika od hipoglikemije. Sa druge strane, pojava novih klasa hipoglikemika, kao što su inhibitori Na glukoznog kotransportera 2 (SGLT2) i agonisti glukagonu-sličnog peptid-1 (GLP-1) receptora rezultirala je impresivnim efektima na kardiovaskularnu i renalnu funkciju. Iako mehanizam kardioprotektivnog i renoprotektivnog delovanja ovih lekova nije u potpunosti razjašnjen, ovi novi tretmani ulivaju optimizam kad je reč o redukciji mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija kao glavnih uzroka morbiditeta i prevremenog mortaliteta u dijabetesu [67].

### Kontrola dislipidemije

Terapija za sniženje lipida nesumnjivo doprinosi smanjenoj incidenciji KV događaja u opštoj populaciji, a slična korist je zabeležena i u populaciji bolesnika sa HBB, posebno onih sa visokim nivoima serumskog holesterola. Tako je u SHARP studiji (Study of Heart and Renal Protection) koja je obuhvatila bolesnike u svim fazama HBB uključujući 32% dijaliznih bolesnika, primena ezetimiba u kombinaciji sa statinima dovela do prosečnog sniženja LDL holesterola od 0,85 mmol/L, što je bila praćeno značajnom redukcijom aterosklerotičnih događaja za 17% [68]. Međutim, meta analiza svih studija sa statinima kod osoba sa HBB pokazuje da je KV protektivni efekat ovih lekova oslabljen kod onih sa niskim vrednostima JGF i ograničen kod bolesnika na hemodijalizi [69]. Malo je dostupnih podataka koji ukazuju da snižavanje lipida utiče na brzinu progresije bubrežne bolesti [13].

KDIGO smernice iz 2013. godine preporučuju lečenje statinima ili kombinacijom statin/ezetimib kod svih odraslih osoba starijih od 50 godina koji imaju JGF nižu od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a još uvek se ne leče ponavljanim dijalizama (stadijum 3a-5), kao i kod predijaliznih bolesnika starosti između 18 i 49 godina ukoliko postoje drugi faktori rizika (koronarna bolest, diabetes mellitus, cerebrovaskularni insult). Štaviše, ove smernice ne preporučuju započinjanje terapije statinima kod bolesnika na dijalizi, ali predlažu nastavak terapije ukoliko bolesnik već uzima statine. Pri tom tretman treba sprovoditi prema strategiji "fire and forget", što znači da ne postoje određene ciljne vrednosti koje bi zahtevale praćenje lipidnog profila. Ukoliko postoji hipertrigliceridemija, savetuje se samo promena životnog stila. Prethodne smernice su sugerisale upotrebu fibrata za prevenciju

pankreatitisa u teškoj hipertrigliceridemiji, ali dokazi koji podržavaju sigurnost i efikasnost ovog pristupa su slabi, naročito kod bolesnika sa HBB. Terapija fibratima (fenofibrat i gemfibrozil) može se uzeti u razmatranje samo kod bolesnika sa trigliceridima >11.3 mmol/l, uz prilagođavanje doze bubrežnoj funkciji. Kombinacija statina sa fibratima se ne preporučuje zbog potencijalne toksičnosti [44].

#### **Antiagregaciona i antikoagulantna terapija**

Bolesnici sa HBB su izloženi većem riziku razvoja endotelne disfunkcije i ateroskleroze [19, 20]. Povećani KV rizik ukazuje da oni mogu imati korist od antiagregacione terapije, ali abnormalna funkcija trombocita koja karakteriše HBB može povećati rizik od hemoragijskih događaja tokom primene antikoagulantne ili antitrombotične terapije. Do danas su dostupni ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti antiagregacione terapije u HBB, pa aktuelna saznanja primarno potiču iz meta analiza i pregleda literature. Često citirani Cochraneov sistematski pregled koji je uključio bolesnike iz 50 studija u svim stadijumima HBB pokazao je da antiagregaciona terapija redukuje rizik infarkta miokarda, ali ne i rizik ukupnog mortaliteta, KV mortaliteta i moždanog udara, sa povećanom incidencom velikih i malih epizoda krvarenja [70]. Rizik od hemoragijskih manifestacija se povećava sa kombinovanom antiagregacionom terapijom koja se primenjuje u akutnom koronarnom sindromu. Od antiagregacionih lekova, klopogrel je pokazao slabiju efikasnost kod bolesnika sa HBB, tikagrelor je pokazao benefit u odnosu na mortalitet bolesnika sa renalnom disfunkcijom, dok su inhibitori glikoproteina IIb/IIIa (GPIs) pokazali benefit tretmana sa rizikom od krvarenja. Modifikacija doze GPIs je neophodna kod bolesnika sa bubrežnom slabošću čime se redukuje rizik od krvarenja [14]. Iznenađujuća opservacija je da kod bolesnika sa HBB i atrijalnom fibrilacijom antikoagulans varfarin može povećati rizik od moždanog udara, što se objašnjava potenciranjem vaskularnih i valvularnih kalcifikacija [71].

Aktuelne smernice preporučuju niske doze aspirina (75-100mg dnevno) kod muškaraca starosti između 45 i 79 godina i žena starosti između 55 i 79 godina, ako korist od prevencije KVB nadmašuje rizik neželjenih događaja, uključujući gastrointestinalna krvarenja [72]. Druge smernice preporučuju niske doze aspirina (75-162mg dnevno) za

bolesnike sa istorijom KVB ili niske doze aspirina u kombinaciji sa tienopiridinima za bolesnike sa istorijom perkutane koronarne intervencije ili stenta [73]. Za bolesnike sa jednim ili više KV faktora rizika (diabetes, hiperlipidemija), koristi od uzimanja aspirina mogu nadmašiti rizike. Međutim, korist od antiagregacione i antikoagulantne terapije za primarnu i sekundarnu prevenciju kod bolesnika sa HBB ostaje neizvesna, dok je rizik od krvarenja povećan, pa donošenje odluke o terapiji zavisi od individualne procene lekara. S obzirom na nesigurnu korist i mogućnost štete, trenutne smjernice KDIGO preporučuju da se aspirin ne koristi za primarnu prevenciju KVB kod bolesnika sa HBB [44].

#### **Lečenje anemije**

Anemija u HBB je povezana sa rizikom KV komplikacija, bržom progresijom HBB i smanjenim kvalitetom života. Od KV komplikacija, anemija je povezana sa razvojem HLK koja se nalazi kod 74% bolesnika na početku dijaliznog lečenja i nezavisan je prediktor kardijalnog morbiditeta i mortaliteta. HLK može doprineti razvoju hronične srčane insuficijencije, koja dovodi do opadanja bubrežne perfuzije, rezultirajući u daljem bubrežnom oštećenju (tzv. cardiorenal anemia syndrome). Osim toga, anemija je jedan od najčešćih razloga ponavljanih hospitalizacija bubrežnih bolesnika sa rekurentnim epizodama kongestivne srčane insuficijencije i pogoršanjem angine pectoris [2, 74, 75]. Iz ovoga je proisteklo logično očekivanje da će adekvatno lečenje anemije poboljšati KV status bolesnika sa HBB. Ciljni nivo Hb koji treba dostići lečenjem dugo je bio predmet debate i inicijalno se težilo normalizaciji Hb. Početne male opservacione studije su pokazale bolji ishod sa višim ciljnim vrednostima Hb, ali kasnije sprovedene interventne studije sa kompletnom korekcijom anemije nisu dale očekivane rezultate. Najpoznatije su dve velike randomizovane kontrolisane studije CREATE (Cardiovascular reduction Early Anemia Treatment Epoetin  $\beta$ ) i CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), od kojih prva nije dovela do redukcije neželjenih ishoda, dok je druga pokazala značajan porast u KV događajima i mortalitetu sa porastom ciljnih vrednosti Hb [76, 77]. TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) studija je kasnije pokazala da primena Darbepoetina alfa nije redukovala rizik od definisanih kompozitnih događaja, a bila je povezana sa povećanim rizikom

cerebrovaskularnog insulta [78]. Rukovodeći se ovim rezultatima, KDIGO smernice preporučuju da kod odraslih bolesnika sa HBB nivo Hb ne bi trebalo da premaši 11.5 g/dL, mada ta granica može biti liberalna ukoliko se bolesnik oseća bolje sa višim vrednostima, a spreman je da prihvati rizike. Rizik od hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije i moždanog udara se povećava kada Hb premaši granicu od 12g/dL. Stoga, za optimalno KV i opšte zdravlje, terapiju treba titrirati kako bi se postigao ciljani Hb u rasponu od 10-12 g/dL [14, 44].

### **Korekcija poremećaja mineralnog metabolizma**

Sekundarni hiperparatiroidizam je centralna komponenta u poremećajima mineralno koštanog metabolizma u HBB i povezan je sa povećanim KV morbiditetom i mortalitetom [76]. Vrlo rano tokom progresije bubrežne slabosti, pre porasta PTH raste nivo FGF23 i povećane koncentracije FGF23 su nezavisno povezane sa povećanim rizikom progresije HBB, KV komplikacija i mortaliteta u HBB [79, 80]. FGF23 je hormon koji reguliše nivo fosfata u organizmu, a hiperfosfatemija je, takođe, udružena sa povećanim rizikom ukupnog mortaliteta i KV događaja, iako se pretpostavlja da FGF23 i hiperfosfatemija utiču na ishod različitim mehanizmima KV toksičnosti [81].

Prema aktuelnim KDIGO smernicama, preporučuje se skrining sekundarnog hiperparatiroidizma kod bolesnika sa HBB kada JGF opadne ispod 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>, merenjem serumskog nivoa Ca, P, PTH i alkalne fosfataze da bi se determinisale bazalne vrednosti. Savetuje se održavanje serumskih vrednosti P u normalnom rangu prema referentnim vrednostima lokalne laboratorije. Ako je nivo PTH iznad gornje granice, te osobe se prvo procenjuju za hiperfosfatemiju, hipokalcemiju i deficit vitamina D. Za supresiju povišenih koncentracija PTH kod predijaliznih bolesnika, ne sugeriše se rutinsko propisivanje vitamina D ili vitamin D analoga u odsustvu suspektnog ili dokumentovanog deficita. Takođe, ne savetuje se propisivanje bifosfonata kod osoba sa GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, bez jakih kliničkih razloga [44].

U kontroli hiperfosfatemije kod bolesnika sa HBB koristi se dijeta sa niskim sadržajem fosfora (preporučeni dnevni unos je 800-1000mg/dan) i vezivači fosfata. Danas je dostupan veliki broj vezivača fosfata na

svetskom tržištu, uključujući aluminijum hidroksid, kalcijumove soli, sevelamer hidrohlorid, sevelamer karbonat, lantanum karbonat i vezivače na bazi gvožđa [79]. U prospektivnoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 10044 bolesnika na hemodijalizi, tretman vezivačima fosfata je bio nezavisno povezan sa smanjenim mortalitetom [82]. Vitamin D se propisuje kod bolesnika sa HBB u cilju supresije PTH i to uglavnom u aktivnoj formi kao kalcitriol, parikalciol ili doxercalciferol [79]. Randomizovane studije su pokazale korisne efekte parikalciola na albuminuriju, međutim u kasnijim studijama parikalciol nije pokazao pozitivan uticaj na srčanu strukturu i funkciju kod bolesnika sa HBB. Stoga su neophodne veće studije sa dužim periodom praćenja, a suplementacija vitamina D još uvek nije indikovana za smanjenje KV rizika u HBB [79, 13]. Sinakalset hidrohlorid je kalcimimetrički agens koji uspešno suprimira sekreciju PTH, a krajnji rezultati randomizovane kontrolisane studije koja je uključila bolesnike na HD sa umerenim do teškim hiperparatiroidizmom pokazali su da sinakalset značajno smanjuje rizik KV događaja [83]. U međuvremenu je zabeleženo da bolesnici koji uzimaju sinakalset imaju povećanu učestalost mučnine, povraćanja i hipokalcemije, tako da potencijalni rizici primene Sinakalceta mogu premašiti korist [79]. Uprkos maksimalnoj medikamentnoj terapiji, hirurška paratiroidektomija je još uvek neophodna za mnoge bolesnike.

### **Kontrola hiperurikemije**

U opštoj populaciji, hiperurikemija je povezana sa povećanim rizikom brojnih komplikacija, uključujući razvoj KVB i HBB. Kod bolesnika sa uznapredovalom HBB, podaci iz opservacionih studija nisu dokazali povezanost nivoa mokraćne kiseline sa progresijom HBB, iako je potvrđena korelacija sa endotelnom disfunkcijom, ukupnim i KV mortalitetom. Sa druge strane, male interventne studije su pokazale da lečenje asimptomatske hiperurikemije kod bolesnika sa HBB usporava progresiju HBB, poboljšava endotelnu funkciju i elastičnost centralnih arterija, redukuje masu leve komore i KV događaje [44]. Očigledno je da postoji mnogo kontradiktornih podataka o ulozi mokraćne kiseline i njenoj povezanosti sa KV događajima i ukupnim mortalitetom kod bolesnika sa uznapredovalom HBB. Poslednjih godina se povezanost između mokraćne kiseline i ukupnog i KV mortaliteta sve češće opisuje krivom J oblika, što se objašnjava ulogom

mokraćne kiseline kao nutritivnog markera koji prevashodno ispoljava antioksidantna svojstva u ovoj populaciji bolesnika [84]. Stoga, aktuelne KDIGO smernice priznaju da je nedovoljno dokaza koji bi podržali ili osporili upotrebu agenasa za sniženje koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod bolesnika sa HBB i simptomatskom ili asimptomatskom hiperurikemijom u cilju usporavanja progresije HBB i ističu potrebu za novim velikim studijama koje bi ispitale potencijalnu korist ovih lekova [44].

### Korekcija acidoze

Metabolička acidoza kao komplikacija uznapredovalog stadijuma HBB udružena je sa malnutricijom, inflamacijom, metaboličkom bolešću kostiju, ubrzanom progresijom HBB i povećanim mortalitetom [80, 44]. Velike acido-bazne oscilacije tokom dijalize i njima intenzivirani poremećaji nivoa Ca mogu igrati ulogu u razvoju KVB kod hemodijaliznih bolesnika. Nedavno je potvrđena značajna povezanost metaboličke acidoze sa prisustvom periferne vaskularne bolesti i dijastolne disfunkcije kod bolesnika na intermitentnoj dijalizi [85]. U drugoj prospektivnoj studiji dokazana je statistički značajna povezanost između nivoa dijaliznih bikarbonata, parametara mineralnog metabolizma (Ca i P), brzine pulsog talasa kao parametra vaskularne rigidnosti i broja kalcifikacija, što odražava KV rizik [86]. Kod bolesnika sa HBB i serumskom koncentracijom  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$ , aktuelne KDIGO smernice preporučuju tretman oralnim suplementima kako bi se

serumski bikarbonati održali unutar normalnog ranga, ukoliko ne postoje kontraindikacije [44].

### ZAKLJUČAK I PERSPEKTIVE

Od prvih opservacija o povezanosti HBB i KVB koje je zabeležio Richard Bright, do današnjih dana, prešli smo dugi put. Mnoge epidemiološke studije potvrdile su ovu povezanost i ustanovile da ona nije samo posledica zajedničkih faktora rizika kao što su pušenje, gojaznost, hipertenzija, hiperholesterolemija i dijabetes. Vremenom je utvrđeno da mehanizmi specifični za HBB podstiču i razvoj vaskularne bolesti i na taj način povećavaju učestalost KVB kod osoba sa HBB.

Nedovoljno poznavanje patofizioloških mehanizama je jedan od razloga zbog kojih je KVB kod bubrežnih bolesnika još uvek nedovoljno dijagnostikovana i lečena, uprkos dostupnosti dokazano efikasnih tretmana. S obzirom da se bolesnici sa HBB smatraju grupom najvišeg rizika za razvoj KVB, pored tradicionalnih, dobro poznatih, faktora rizika važno je identifikovati i netradicionalne faktore rizika koji nisu uključeni u postojeće KV prognostičke modele, kako bi se omogućio razvoj budućih KV prognostičkih modela koji bi bili specifični za HBB. Posebnu pažnju bi trebalo usmeriti na istraživanje preventivnih strategija u ranim stadijumima bubrežne slabosti, kao i na evaluaciju multifaktorskih intervencija u uznapredovalom stadijumu HBB.

### LITERATURA

- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Trans.* 1836; 1:338-379.
- Tirmenštajn-Janković Biserka, Dimković N. Faktori rizika kardiovaskularnog oboljevanja u hroničnoj bubrežnoj bolesti. *Zvezdara Clin Proc* 2007; 8(1-2): 33-42.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (12 Suppl): S16-23.
- Matsushita K van der Velde M Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. 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: 2073-2081.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 79: 1341-1352.
- Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC Nephrol.* 2009; 10: 30.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.
- Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854): 1649-61.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilal HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854): 1662-73.
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for

- prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7): 514-25.
12. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
  13. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339-52.
  14. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia* 2016; 8(2): 56-61.
  15. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1912-8.
  16. Van Buren PN, Inrig JK. Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(3): 339-50.
  17. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R for the CREED Investigators. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-345.
  18. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186-202.
  19. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 943-55.
  20. Kim ED, Tanaka H, Ballew SH, Sang Y, Heiss G, Coresh J, Matsushita K. Associations Between Kidney Disease Measures and Regional Pulse Wave Velocity in a Large Community-Based Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5): 682-90.
  21. Monhart V. Education in Cardiology. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa* 2013; 55 (4): e397-e402
  22. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
  23. Foley, R. N. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
  24. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94.
  25. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med* 2015; 5(4): 254-266.
  26. Testa A, Mallamaci F, Benedetto F, Pisano A, Tripepi G, Malatino L, Thadhani R, Zoccali C. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 313-319.
  27. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73: 75-81.
  28. Sárközy M, Gaspar R, Zvara A, Siska A, Kővári B, Szűcs G, et al. Chronic kidney disease induces left ventricular overexpression of the pro-hypertrophic microRNA-212. *Scientific Reports* 2019; 9: 1302] <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37690-5>
  29. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 921-9.
  30. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and Cardiovascular Health. *New Insights Into an Old Phenomenon. Hypertension* 2006; 47(6): 1027-34.
  31. Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336-9.
  32. Giachelli, Cecilia M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney International* 2009; 75 (9): 890-7.
  33. Azpiazua D, Gonzalo S, González-Parrab E, Egidoa J, Villa-Bellosta R. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2018; 38(3): 250-7.
  34. Amarpali Brar, Jeans M. Santana, Moro O. Salifu and Clinton D. Brown (January 16th 2019). Dyslipidemia in Special Populations, the Elderly, Women, HIV, Chronic Kidney Disease and ESRD, and Minority Groups [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82831.
  35. Kronenberg F. HDL in CKD: the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:1356-71.
  36. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Ko GJ, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Increments in serum high-density lipoprotein cholesterol over time are not associated with improved outcomes in incident hemodialysis patients. *J Clin Lipidol* 2018;12(2):488-97.
  37. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 32-43.
  38. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
  39. Van Laecke S, Van Biesen W. Smoking and chronic kidney disease: seeing the signs through the smoke? *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(3): 403-5.
  40. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(3): 475-87.
  41. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, Kitamura A, Kiyama M, Sakata K, et al. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1144-52.
  42. Roehm B, Simoni J, Pruszyński J, Wesson D.E. Cigarette Smoking Attenuates Kidney Protection by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2017; 46: 260-7.
  43. Mallamaci F, Tripepi G. Salt restriction in chronic kidney disease: a simple need or a must? *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(2-3): 124-8.
  44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3: 1-150
  45. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388: 465-75
  46. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(1): 77-85.
  47. Bellizzi V, Carrero JJ, Chauveau P, Cozzolino M, Cupisti A, D'Alessandro C, et al. Retarding chronic kidney disease (CKD) progression: a practical nutritional approach for non-dialysis CKD, European Renal Nutrition Working Group of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). *Nephrol Point Care* 2016; 2: 56-67.
  48. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(11): 1727-36.
  49. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, for the CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265-72.
  50. Navaneethan SD, Yehert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in

- chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1565-74
51. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 268-75.
  52. WHO: Global Recommendations on Physical Activity for Health, Geneva, World Health Organization, 2010;
  53. Robinson ES, Fisher ND, Forman JP, Curhan GC. Physical activity and albuminuria. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 515-21.
  54. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BVR. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 690-701.
  55. Sinha AD, Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(2): 102-7.
  56. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019; 79(4): 365-79.
  57. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248.
  58. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2014.
  59. The UK Renal Association. Hypertension. 2018. <https://renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/hypertension/>. Accessed 1 Nov 2018.
  60. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 201-13.
  61. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
  62. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1152-61.
  63. Cooper ME. Glucose lowering and kidney protection: can we hit 2 birds with 1 stone? *Medicographia* 2013; 114 (35): 48-52.
  64. Boussageon R, Pouchain D, Renard V. Prevention of complications in type 2 diabetes: is drug glucose control evidence based? *Br J Gen Pract* 2017; 67(655): 85-7.
  65. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
  66. Bongaerts B, Lindner LM, Hoyer A, Kuss O, Herder C, Al-Hasani H. Mortality Risk of Noninsulin Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes—A Network Meta-analysis of Observational Trials. *Diabetes* 2018; 67(Suppl1): 1139-P
  67. Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2018;38(3): 217-32.
  68. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al, for the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
  69. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263-75.
  70. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD008834.
  71. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223-33.
  72. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 396-404
  73. Smith, S.C. Jr., Benjamin, E.J., Bonow, R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124: 2458-73
  74. Lankhorsta CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood rev* 2010; 24(1): 39-47.
  75. Berns JS. Cardiovascular and renal effects of anemia in chronic kidney disease. <https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-and-renal-effects-of-anemia-in-chronic-kidney-disease>
  76. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3): S262-6.
  77. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2085-98.
  78. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2019-32.
  79. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J* 2016; 20(3): 15-127.
  80. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(suppl\_3): iii28-iii34.
  81. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(5): 268-78.
  82. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 388-96.
  83. Chang TI, Abdalla S, London GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. *J Hum Hypertens* 2016; 30(3): 204-9.
  84. Kim CS, Jin DC, Yun YC, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36(4): 368-76.
  85. Raikou VD, Kyriaki D. Association between low serum bicarbonate concentrations and cardiovascular disease in patients in the end-stage of renal disease. *Diseases* 2016; 4: 36
  86. Voiculesc C, Zară O, Bogaeanu C. et al. The role of oral sodium bicarbonate supplementation in maintaining acid-base balance and its influence on the cardiovascular system in chronic hemodialysis patients - results of a prospective study. *J Med Life* 2016; 9: 449-54