



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Др Бобан Р. Лабовић

**Значај дијагностике каротидне  
атеросклеротске болести и  
метаболичког статуса код пацијената  
лечених различитим модалитетима  
дијализе**

докторска дисертација

Крагујевац, 2026



**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC**

Dr Boban R. Labović

**The significance of diagnosing carotid  
atherosclerotic disease and metabolic  
status in patients treated with different  
dialysis modalities**

Doctoral Dissertation

Крагујевац, 2026

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Бобан Лабовић
Датум и место рођења: 12.09.1971. Пећ
Садашње запослење: Специјалиста неурологије
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе
Број страница: 51
Број слика: 3
Број библиографских података: 138
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска Академија, Београд
Научна област (УДК): Неуронауке
<b>Ментор:</b> проф. др Биолета Рабреновић, Медицински факултет Војномедицинске Академије, Универзитет одбране, Београд
<b>Коментор:</b> проф. др Немања Ранчић, Медицински факултет Војномедицинске Академије, Универзитет одбране, Београд
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-477/17 26.08.2025.

## *Захвалности*

*Неизмерну захвалност за настанак ове докторске дисертације упућујем свом ментору проф.др. Виолети Рабреновић на подршци, стручним саветима и несебичној помоћи током израде ове докторске дисертације.*

*Посебну захвалност дугујем свом коментору проф. Др. Немањи Ранчићу на потстицајним идејама и вери у мој рад.*

*Велику захвалност бих изразио проф. Др. Топлици Лепићу на дугогодишњој сарадњи и указаном поверењу као и помоћи при изради ове дисертације.*

*Изизетну захвалност упућујем начелнику Клинике за неурологију пк. проф. Др. Ранку Раичевићу на помоћи у анализи и реализацији овог рада, а пре свега на подршци и разумевању које је овек имао за мене*

*Захваљујем се свим драгим колегама и особљу наше Клинике за неурологију ВМА као и колегама и особљу Клинике за нефрологију ВМА који су направили простор за ангажовање на изради ове докторске дисертације.*

*Захваљујем се нашим пацијентима који су имали воље и стрпљења да својим учешем допринесу овом истраживању, а без којих сав овај рад не би имао смисла.*

*Највећу захвалност дугујем породици, а посебно својој супрузи Александри на стрпљењу, енергији и времену које ми је посветила током израде ове дисертације.*

## Абстракт :

Хронична бубрежна болест представља актуелни здравствени проблем, који је испољен у око 10% светске популације, са ризиком од развоја кардиоваскуларних компликација десет пута већим у поређењу са општом популацијом. Досадашња испитивања код пацијената са терминалном фазом хроничне бубрежне болести била су контрадикторна у погледу ризика за развој и прогресију каротидне атеросклеротске болести, посебно у групи пацијената на дијализи. Циљ ове студије био је да се испита повезаност васкуларне старости каротидних артерија и различитих модалитета дијализе, као и одређивање предиктора развоја каротидне болести код пацијената са терминалном бубрежном слабашћу.

## Методе

Спровели смо ретроспективну кохортну студију која је обухватила 89 испитаника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом који су били лечени терапијом замене бубрежне функције: перитонеумском дијализом (46 испитаника) и хемодијализом (43 испитаника).

## Резултати

При заједничком посматрању ових параметара, примећено је да је бар један од параметара (дебљина интима-медије већа од 0,7 мм или стеноза каротидних артерија) био статистички чешће присутан у групи пацијената лечених методом перитонеумске дијализе у поређењу са пацијентима леченим методом хемодијализе (72,4% наспрам 46,7%;  $p=0,044$ ). Анализа корелације је показала да су патолошки налази на каротидним крвним судовима статистички значајно корелирали са распоређивањем у групу лечену перитонеалном дијализом ( $r=-0,262$ ,  $p=0,045$ ). Према резултатима мултиваријантне логистичке регресионе анализе, независни фактор повезан са каротидном болешћу припадао је групи на перитонеумској дијализи (однос шанси = 3,24; 95% интервал поверења = 1,00-13,47). Субјекти лечени перитонеалном дијализом имали су 3,244 пута већу шансу за развој каротидне болести.

## Закључак

Праћење клиничких и лабораторијских параметара и промена у каротидним крвним судовима је важно код пацијената са хроничном болешћу бубрега како би се спречила атеросклеротска болест каротида и друге кардиоваскуларне компликације. У нашој студији, пацијенти који су лечени перитонеумском дијализом имали су 3,244 пута већу вероватноћу развоја каротидне болести. Адекватан избор модалитета дијализе може утицати на успоравање прогресије атеросклеротске болести каротида.

Кључне речи: атеросклероза, дебљина интимомедијалног комплекса, дијализа

## Abstract

Chronic kidney disease is a major global health problem, significantly increasing the risk of cardiovascular complications compared to the general population. This study aimed to evaluate vascular aging in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis by analyzing clinical and laboratory parameters and carotid intima-media thickness (CIMT), with the goal of identifying predictors of carotid disease and comparing the prevalence between groups.

## Methods

We conducted a retrospective cohort study that included 89 subjects with end-stage renal disease who were treated with renal replacement therapy: peritoneal dialysis (46 subjects) and hemodialysis (43 subjects).

## Results

When observing these parameters collectively, it was noted that at least one of the parameters (intima-media thickness greater than 0.7 mm or stenosis of the carotid arteries) was statistically more frequently present in the group of patients treated with the peritoneal dialysis method compared to those treated with the hemodialysis method (72.4% vs. 46.7%;  $p=0.044$ ). The correlation analysis showed that pathological findings on the carotid blood vessels statistically significantly correlated with assignment to the group treated with peritoneal dialysis ( $r=-0.262$ ,  $p=0.045$ ). According to the results of multivariate logistic regression analysis, the independent factor associated with carotid disease belonged to the peritoneal dialysis group (odds ratio=3.24; 95% confidence interval=1.00-13.47). Subjects treated with peritoneal dialysis had a 3.244 times greater chance of developing carotid disease.

## Conclusion

Monitoring clinical and laboratory parameters and changes in carotid blood vessels is important in patients with chronic kidney disease to prevent carotid atherosclerotic disease and other cardiovascular diseases. In our study, patients undergoing peritoneal dialysis had a 3.244 times higher likelihood of developing carotid disease. A careful selection of dialysis modality may influence the slowing of carotid atherosclerotic disease progression.

Key words: atherosclerosis, intimomedial complex, thickness, dialysis

<b>1. УВОД</b> .....	1
<b>1.1. ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКЕ БОЛЕСТИ</b> .....	1
<b>1.2. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ</b> .....	5
<b>1.2.1. Пушење и атеросклероза</b> .....	7
<b>1.2.2. Крвни притисак и атеросклероза</b> .....	8
<b>1.2.3. Липиди и атеросклероза</b> .....	10
<b>1.2.4. Дијабетес мелитус и атеросклероза</b> .....	12
<b>1.3. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОТСКА БОЛЕСТ И РАЗЛИЧИТИ МОДАЛИТЕТИ ДИЈАЛИЗЕ</b> .....	14
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	17
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	18
<b>4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	21
<b>5. ДИКСУСИЈА</b> .....	33
<b>6. ЗАКЉУЧАК</b> .....	42
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	44

# 1. УВОД

## 1.1. ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКЕ БОЛЕСТИ

Кардиоваскуларне болести (КВБ) представљају водећи узрок инвалидитета и повећане смртности широм света (1–3). Према глобалном истраживању оптерећења болестима, повредама и факторима ризика из 2023. године, процењено је да око 626 милиона људи болује од кардиоваскуларних болести, као и да су оне биле узрок морталитета у око 19,2 милиона пацијената (1,4). Кардиоваскуларне болести нису ограничене само на земље са високим приходима. Током последњих неколико деценија, заступљеност ових болести значајно је порасла у земљама са ниским и средњим приходима, где се бележи више од 80% смртних случајева повезаних са овим болестима (4,5). Процењује се да ће до 2030. године око 23,6 милиона људи годишње умирати од кардиоваскуларних болести, а то наглашава и потребу за спровођењем истраживања у циљу увођења ефикаснијих мера превенције (6).

Главни фактори ризика за развој КВБ обухватају повишен крвни притисак, хиперлипидемију, дијабетес мелитус, гојазност, пушење, физичку неактивност, стрес и неправилну исхрану (7,8). Ови фактори су у великој мери променљиви, што упућује на значај увођења адекватних мера превенције, лечења и јавно-здравствне стратегије. Посебно забрињава чињеница да се фактори ризика све чешће јављају код млађе популације, што доприноси појави болести у ранијем животном добу. Урбанизација, повећана доступност високоенергетске хране, седентарни начин живота и хронични стрес додатно убрзавају овај тренд (9). Свеобухватни приступ превенцији обухвата примарну превенцију, која има за циљ спречавање појаве фактора ризика, и секундарну превенцију, усмерену на рано откривање и контролу постојећих болести. Програмима промоције здравља, едукацијом становништва, као и унапређењем приступа здравственим услугама, могуће је значајно смањити учесталост и последице кардиоваскуларних болести (10,11). Развој нових терапијских стратегија, укључујући персонализовани приступ лечењу и примену савремених дијагностичких технологија, може допринети ефикаснијем управљању ризиком и побољшању исхода лечења пацијената. Ипак, превенција остаје најисплативији и најделотворнији приступ у борби против ових болести.

Атеросклероза, као најзначајнији патолошки процес у настанку већине кардиоваскуларних болести, може почети рано у животу и остати латентна и асимптоматска дуже времена, пре него што пређе у узнапредовале стадијуме (7,8). Рано откривање атеросклерозе код наизглед здравих особа, углавном је усмерено на периферне артерије и каротидне артерије (9). Коришћењем ултразвучне дијагностике, на неинвазиван начин, процењујемо дебљину интимомедијалног комплекса каротидних артерија (10,11). Према европским смерницама превенције кардиоваскуларних болести у клиничкој пракси, дебљина интимомедијалног комплекса од 1,0 мм или више, сматра се абнормалном (9). Манхајмски консензус о дебљини интимомедијалног комплекса каротидних артерија такође је сугерисао да су узнапредовали стадијуми атеросклерозе,

укључујући плак, стенозу и оклузију, значајни показатељи кардиоваскуларног ризика (10). Атеросклероза је хронична инфламаторна болест артерија и представља узрок 50% смртних исхода у западној Европи.

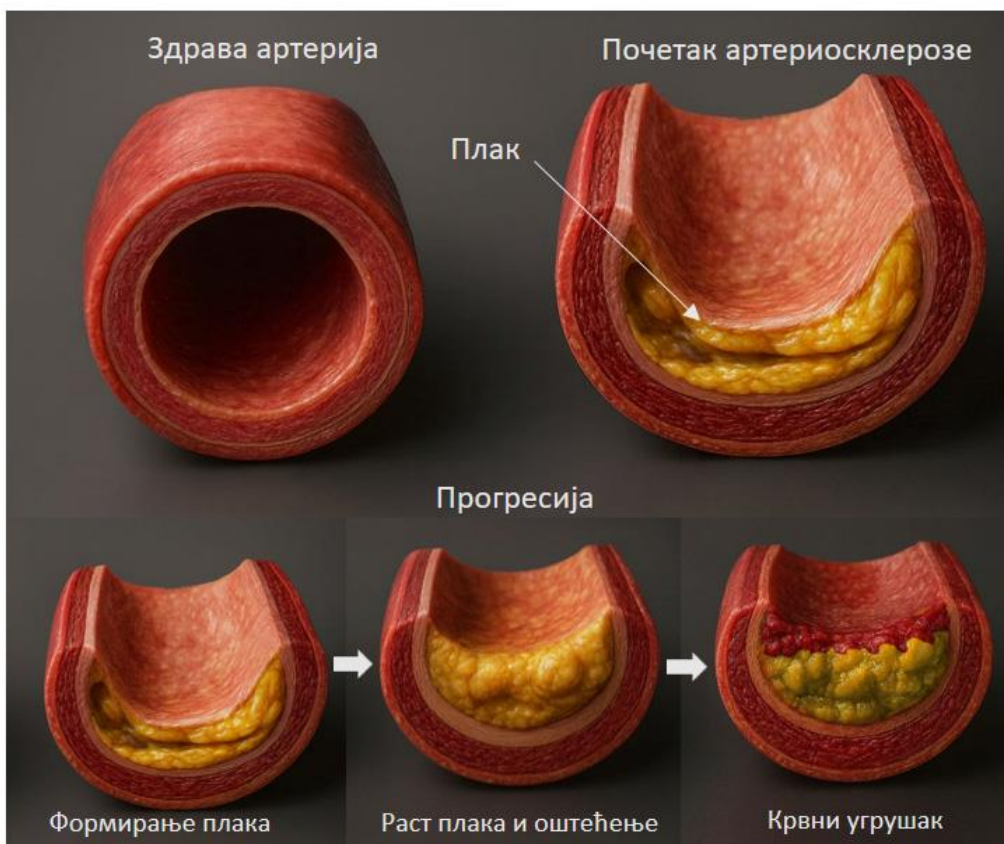
Процес атеросклерозе је првенствено покренут липидима и инициран је накупљањем честица липопротеина ниске густине, енгл. *low-density lipoprotein* – ЛДЛ и других липопротеина, уз активни инфламаторни процес у фокалним подручјима артерија, посебно у регионима поремећеног, неламинарног протока на местима гранања артерија. Сматра се примарним узроком атеросклеротске кардиоваскуларне болести, која може довести до срчаних удара, можданог удара и периферне артеријске болести (12).

Атеросклеротска кардиоваскуларна болест има мултифакторску етиологију. Најчешћи фактори ризика укључују: хиперхолестеролемију (повишен ЛДЛ -холестерол), артеријску хипертензију, дијабетес мелитус, пушење, старост (мушкарци старији од 45, жене старије од 55 година), мушки пол као и генетску предиспозицију. Такође, седентарни начин живота, гојазност, дијете богате zasiћеним и транс-мастима, као и одређене генетске мутације, доприносе повећаном ризику. Низак ниво ХДЛ холестерола се сматра фактором ризика, али фармаколошка терапија која повећава ХДЛ-холестерол до сада није дала афирмативне резултате, што доводи у питање улогу ХДЛ-а у атеросклеротској кардиоваскуларној болести (13,14,15).

Атеросклероза се развија кроз континуирани процес оштећења зидова артерија, услед задржавања липида у интими крвних судова, где су они заробљени и модификовани у протогликанским матрицама, што даље погоршава хроничну инфламацију на вулнерабилним местима артерија. Процес почиње као масне пруге у интими артерија, које еволуирају у фиброзне плакове и даље у комплексне атеросклеротске лезије подложне пуцању. Стеноза изазвана унутрашњим ширењем атерома може довести до опструкције крвних судова, попут коронарних или каротидних, али симптоматска болест може бити и ублажена колатералном циркулацијом.

Системске промене у атеросклеротској болести су сличне у аорти, коронарним и каротидним артеријама. Континуирани процес атеросклерозе се типично презентује као низ патохистолошких промена или различитих класа лезија видљивих голим оком – Слика 1 (16).

**Слика 1.** Схематски приказ развоја атеросклерозе



Процес атеросклерозе пролази кроз неколико фаза (7):

1. Рана фаза масних пруга. Ова фаза почиње у детињству као задебљање интима присутно од рођења, расте у подручјима високе осцилаторне силе. ЛДЛ честице се накупљају и модификују, најчешће оксидативно, а затим их фагоцитишу макрофаги који постају ћелије пене. Ендотелна дисфункција, индукована ЛДЛ-ом, пушењем, дијабетесом или артеријском хипертензијом, доводи до повећане адхезије моноцита и лимфоцита (8,9).
2. Рана фиброатеромска фаза. Глатке мишићне ћелије мигрирају из медије у интиму под контролом ангиотензина II, фактор раста из тромбоцита (енгл. *Platelet-Derived Growth Factor – PDGF*) и инсулину сличан фактор раста (енгл. *Insulin-like Growth Factor – IGF*), формирајући колагенски богате фиброзне плакове. Лимфоцити, подтипови Т лимфоцита – енгл. *T helper cells -TH1 и TH2, CAMs (VCAM-1, P-селектин)*, цитокини (*IL-1*), хемокини (*MCP-1*), *CD40-CD40L* и други инфламаторни медијатори имају важну улогу у прогресији атерома (10-12).
3. Напредни атером: танак фиброатеромски капак и његово пуцање. Напредни атером представља унапредовали и најопаснији облик атеросклеротске лезије, која се најчешће развија у добу између педесет пете и шездесет пете године, када дугогодишњи утицај ризичних фактора доводи до потпуне биолошке зрелости и максималне нестабилности плака. У овој фази унутрашња структура плака постаје дубоко измењена: у интими артерије формира се широко, меко и пастозно некротично језгро настало акумулацијом липида, кристала холестерола и остатака мртвих ћелија, пре свега пенастих ћелија пореклом од макрофага. Некротично језгро представља централни елемент „вулнерабилног“ плака, јер је изузетно тромбогено и механички нестабилно. Преко овог језгра лежи фиброзни капак, једини слој ткива који одваја садржај плака од крвотока. У напредном атерому капак је по правилу танак, често мањи од неколико десетина микрометара, изузетно слаб и склони руптури. Његово стањивање је директна последица смањеног броја глатких мишићних ћелија, које су у здравој артерији одговорне за синтезу колагена и одржавање структуре екстрацелуларног матрикса. У плаку који напредује, глатке мишићне ћелије се налазе у дефициту услед хроничне изложености инфламаторним медијаторима, оксидативном стресу и апоптотичким сигнаlima који долазе од активираних макрофага, па самим тим капак постаје све тањи и мање отпоран. Истовремено, у зиду артерије се одржава хронична, нискостепена, али врло деструктивна инфламација. Макрофаги и Т-лимфоцити који инфилтрирају плак луче различите цитокине и хемијске медијаторе (попут интерферона-гама и тумор-некрозног фактора), који додатно инхибирају синтезу колагена од стране глатких мишићних ћелија и поспешују њихову апоптозу, чиме се структурни интегритет фиброзног капака прогресивно губи. Макрофаги уједно луче и протеолитичке ензиме познате као матрикс металопротеиназе (ММП), које су способне да разграђују колаген, еластин и друге носеће компоненте капака (13). Активност ММП је један од кључних молекуларних механизма који директно доводи до разлагања ткива фиброзног капака и његовог слабљења. Из тог разлога, у напредном атерому капак није само танак, већ и биомеханички крт, без адекватне подршке екстрацелуларног матрикса који га иначе штити од механичких напрезања

изазваних пулсатилним протоком крви. Када се таква плоча нађе у условима појачаног механичког напрезања, било услед повишеног артеријског притиска, тахикардије или турбулентног протока на местима разграновања великих артерија, ослабљени фиброзни капак може да пукне. Руптура се најчешће дешава на месту где је инфилтрација макрофагима најинтензивнија, јер је ту концентрација ММП највећа, а количина колагена најмања. У моменту пуцања, тромбогени садржај некротичног језгра долази у непосредан контакт са крвљу. Некротично језгро је препуно ткивног фактора, кристала холестерола и остатака ћелија који делују као моћни стимулатори коагулације. Овај контакт доводи до тренутне активизације тромбоцита и покретања коагулационе каскаде, што резултира нагом формацијом фибринског тромба. Тромб може у потпуности затворити лумен артерије у року од неколико минута, што клинички доводи до појаве акутне коронарне тромбозе, инфаркта миокарда, исхемијског можданог удара или друге форме акутне артеријске оклузије. Управо је ова нагла тромбоза, а не само присуство плака, највећи узрок изненадних животно угрожавајућих стања (14).

Стога је напредни атером много више од простог накупљања масних материја у артеријском зиду; он представља динамичну, биолошки активну и запаљенски модификовану лезију, у којој је равнотежа између синтезе и разградње ткива поремећена у правцу деструкције, што резултира структуром која је механички нестабилна и склона катастрофичним компликацијама. Овај тип плака је најодговорнији за већину акутних кардиоваскуларних догађаја, јер његова руптура представља директан окидач за настанак артеријске тромбозе (15).

4. Раст и развој некротичког језгра. Понављано крварење унутар плака доприноси експанзији некротичког језгра. Ендоплазматски стрес и недовољна фагоцитоза мртвих макрофага додатно погоршавају процес. Микроваскуларна пролиферација у напредним плаковима је лоше регулисана, што повећава ризик од крварења унутар плакова.
5. Ерозија плака. Може довести до тромбозе без пуцања плака, карактерише се одсуством ендотела, минималном инфламацијом, присуством протеогликана и изложеношћу глатких мишићних ћелија интима крвних судова. Ерозија је чешћа у одређеним случајевима акутног коронарног синдрома, са значајним маркерима попут повишених нивоа ММП у поређењу са пуцањем плака.

Већина патохистолошких промена се манифестује као видљиви плакови, али fine патохистолошке промене нису увек уочљиве голим оком (7-15).

## 1.2. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Упркос детаљном познавању патогенезе атеросклерозе, и даље постоји кључна празнина у разумевању њеног иницијалног окидачког механизма. Иако је откривен широк спектар фактора ризика, већина њих остаје превише општа да би у потпуности објаснила покретање процеса атерогенезе. Ови фактори се могу поделити на непроменљиве (старост, пол и генетско наслеђе) и променљиве, који укључују

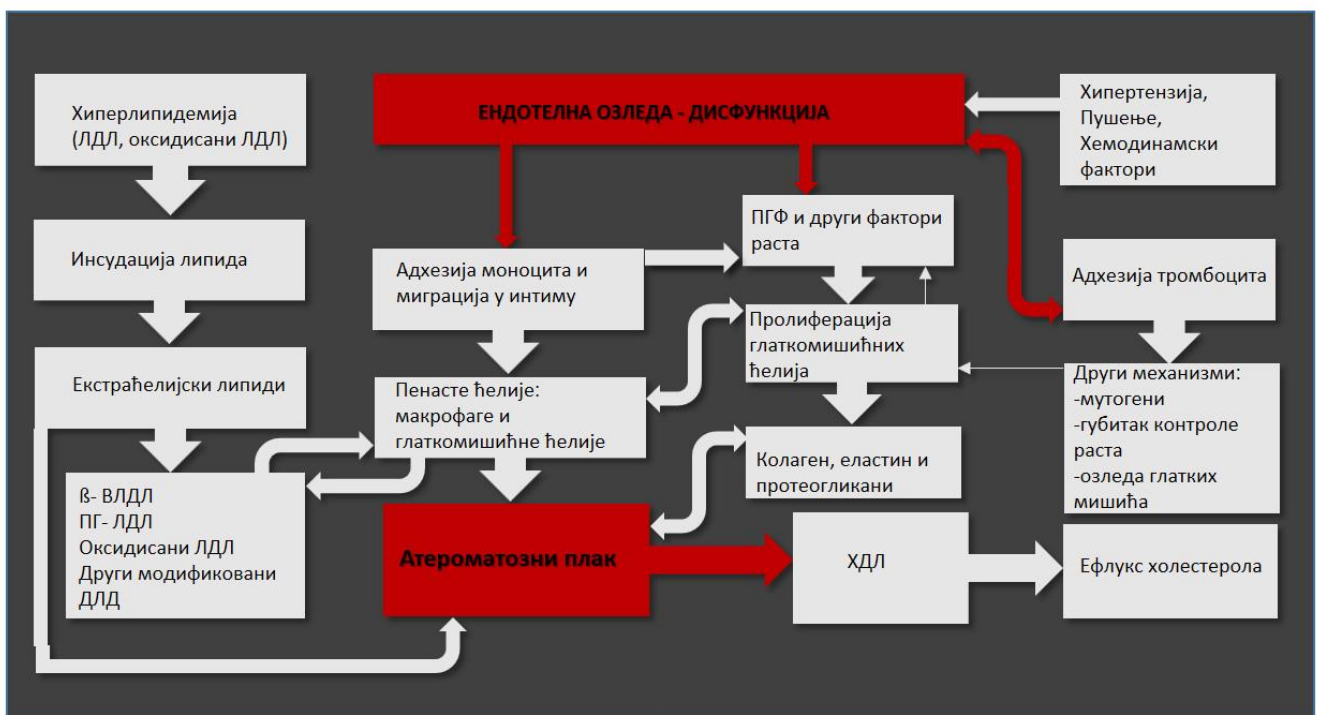
злоупотребу дувана, физичку неактивност, неправилну исхрану, артеријску хипертензију, дијабетес мелитус типа 2 (ДМ тип 2), дислипидемију и гојазност (16).

Атерогенеза је сложен, дуготрајан процес који укључује ендотелну дисфункцију, хроничну инфламацију, оксидативни стрес и накупљање липида у васкуларном зиду. Примарни догађај у развоју атеросклерозе је оштећење ендотела, које доводи до повећане пропустљивости васкуларног зида и инфилтрације липопротеина мале густине у интиму артерије. Оксидиране честице липопротеина мале густине покрећу инфламаторни одговор, активирајући ендотелне ћелије, моноците и макрофаге, што доводи до формирања пенастих ћелија и почетка атероматозног плака (13, 16).

Дуготрајно излагање факторима ризика убрзава ове процесе и доводи до структурних и функционалних промена у артеријама, које на крају резултирају клиничким манифестацијама као што су исхемијска болест срца, исхемијска болест мозга- мождани удар и периферна артеријска болест.

Поред класичних фактора ризика, све више истраживања указује и на нове биолошке и социјалне детерминанте атеросклерозе, као што су хронични психосоцијални стрес, изложеност загађеном ваздуху, промене микробиома црева, као и епигенетске промене, које могу утицати на експресију гена повезаних са инфламацијом и метаболизмом липида. Ове чињенице отварају нове правце у разумевању и превенцији атеросклеротских обољења (16).

Слика 2. Схематски приказ фактора ризика за развој атеросклерозе (16)



Многи фактори ризика атеросклерозе који се могу модификовати описани су у бројним великим проспективним опсервационим студијама, а узрочна повезаност појединих је и потврђена. Најзначајнији међу њима су артеријска хипертензија,

хиперлипипропротеинемиа, дијабетес мелитус тип 2, пушење и физичка неактивност, који делују синергистички, утичу на различите фазе атерогенезе и убрзавају прогресију болести (17,18).

Промене у здравственом понашању становништва и унапређење терапијских приступа усмерених на контролу ових фактора ризика - као што су смањење употребе дувана, побољшање исхране, повећана физичка активност и фармаколошка контрола липида, гликемије и крвног притиска - одговорни су за значајно смањење стопе васкуларног морталитета у земљама са високим приходима, током последњих шездесет година (14, 15).

Ипак, упркос овим успесима, глобална неједнакост у превенцији и лечењу атеросклеротских болести остаје изражена. У земљама са ниским и средњим приходима, ограничени приступ јавно-здравственим ресурсима, ниска свест о факторима ризика и недовољна примена превентивних стратегија резултирају прогресијом обољевања и вишим стопама смртности. Стога је неопходно усмерити напоре ка унапређењу примарне и секундарне превенције, као и ка глобалној примени доказано ефикасних мера у борби против атеросклерозе (16). Спровођење јавно здравствених кампања против пушења, промовисање здраве исхране и редовне физичке активности, као и фармаколошка контрола крвног притиска, липида и гликемије, доприносе значајном побољшању кардиоваскуларног здравља популације (18). Поред тога, увођење статина и других хиполипемика, као и антихипертензивних и антиагрегацијских лекова, показало се изузетно ефикасним у смањењу ризика од инфаркта миокарда и možданог удара. Савремена секундарна превенција, заснована на дуготрајном праћењу и контроли више фактора ризика истовремено, представља један од најуспешнијих приступа у модерној кардиологији и неурологији (14, 15).

Према препорукама Светске здравствене организације (СЗО), одрживи напредак у контроли кардиоваскуларних болести захтева мултисекторски приступ, који укључује здравствену политику, образовни систем, прехранбену индустрију, урбанистичко планирање и медије. Само интегрисаним мерама — које истовремено циљају бихејвиоралне, метаболичке и социјалне факторе ризика — могуће је успорити глобални раст атеросклерозе и њених последица (7).

### 1.2.1. Пушење и атеросклероза

Педесетогодишњим праћењем пацијената у *British Doctors* студији потврђено је да је пушење изазвало више смртних случајева због других болести него због рака плућа и да ће половина свих пушача на крају умрети од штетних последица своје лоше навике (19).

На пример, релативни ризик за смртност од исхемијске болести срца код тренутних пушача у поређењу са непушачима износио је 1,6 а иста вредност релативног ризика била је примећена и за смртност од možданог удара (18). Овај ризик је био дозно зависан, што значи да је ризик био већи код оних који су пушили више цигарета.

Важно је нагласити да су ови подаци такође показали да је трећина морталитета који је могао бити спречен међу пушачима последица исхемијске болести срца (ИБС) или

цереброваскуларних болести и још важније, да престанак пушења спречава већину овог морталитета који се може превенирати. Престанак пушења у 50. години живота преполовио је ризик од смрти, док је престанак до 30. године готово у потпуности елиминисао тај ризик.

Тек је недавно постало могуће директно посматрати потпуне ефекте пушења на превремену смртност међу женама, јер је и у Уједињеном Краљевству и у Сједињеним Америчким Државама епидемија пушења међу женама почела касније (20). Жене рођене око 1940. године биле су прва генерација у којој је велики број њих пушио значајне количине цигарета током целог одраслог живота. Студија *MillionWomenStudy* (20), која је обухватила 1,3 милиона Британки старости 50–65 година, регрутованих између 1996. и 2001. године и праћених током 12 година, показала је да су у поређењу са непушачима, жене које су у просеку пушиле 15 цигарета дневно од своје 19. године имале 4 пута већи ризик од смртности због ИБС (релативни ризик (RR) 4,5; 95% интервал поверења (CI) 4,2–4,8) и 3 пута већи ризик од смртности због можданог удара (RR 3,1; 95% CI 2,8–3,3) (19, 20).

Поред старосних и метаболичких фактора, променљиви фактори ризика играју кључну улогу у развоју и прогресији атеросклерозе код пацијената на дијализи. Пушење, као независан фактор ризика, значајно повећава вероватноћу развоја периферних артеријских болести, као и акутних и хроничних васкуларних компликација. Истраживања, укључујући *MillionWomenStudy*, показала су да пушење повећава ризик од смрти услед анеуризме аорте и цревне исхемије шест пута у односу на непушаче (RR 6,3 и RR 5,6) (20).

Поред пушења, други променљиви фактори као што су артеријска хипертензија, дислипидемија, анемија, малнутриција и хронична инфламација, посебно када се јављају у комбинацији са уремијским метаболичким поремећајима, значајно доприносе убрзаној прогресији васкуларних промена код пацијената на перитонеумској и хемодијализи. Тако, кумулативни ефекат ових фактора доводи до повећаног индекса атеросклерозе, већег броја каротидних плакова и стеноза, као и већег кардиоваскуларног ризика у овој популацији. Ови подаци наглашавају потребу за свеобухватним приступом превенцији и терапији, који укључује контролу крвног притиска и липидног статуса, третман анемије, нутритивну подршку, смањење хроничне инфламације, као и интензивне мере за престанак пушења. Таква мултифакторска стратегија може значајно умањити прогресију атеросклерозе и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет код пацијената на дијализи.

### 1.2.2. Крвни притисак и атеросклероза

Главни фактори који одређују висок крвни притисак су старост (сistolни крвни притисак – СКП расте за  $\approx 7$  mmHg по деценији одраслог живота), општа гојазност (СКП расте за  $\approx 8$  mmHg на сваких  $5 \text{ kg/m}^2$  повећања индекса телесне масе – БМИ) и унос соли (СКП расте за  $1,7$  mmHg по сваком граму унетог натријума дневно; просечан глобални унос натријума процењен на основу излучивања урином износи  $4,9$  (стандардна девијација  $1,7 \text{g}$  /дневно) (21).

Артеријска хипертензија утиче на задебљање зидова артерија, узрокује развој атеросклеротских плакова и утиче на њихову склоност ка пуцању.

Од 2017. године, Америчко удружење за срце / Амерички колеџ за кардиологију и Европско кардиолошко друштво разишли су се у дефиницији хипертензије. Европско кардиолошко друштво је задржао претходну дефиницију (СКП 140–149 mmHg, ДКП 90–99 mmHg), док је Америчко удружење за срце / Амерички колеџ за кардиологију усвојио нижи праг за дефинисање хипертензије (СКП 130–139 mmHg, ДКП 80–89 mmHg) (22–25).

Упркос томе што су ова два критеријума неусклађена, обе смернице препоручују контролу повишеног крвног притиска првенствено нефармаколошким мерама, а започињање терапије антихипертензивним лековима тек када ризик постане висок.

Беза између крвног притиска и кардиоваскуларних догађаја показује јасан линеаран однос — повећање крвног притиска пропорционално повећава ризик од срчаног и možданог удара, без јасне доње границе испод које је ризик нула (25). Упркос томе, у клиничкој пракси се користе праг вредности ради категоризације крвног притиска као оптималног, нормалног, високо-нормалног или повишеног, што омогућава лакше препознавање особа са повећаним ризиком и правовремено интервенисање.

Недавна истраживања показују да се повишен ризик од кардиоваскуларних догађаја јавља већ и код особа са високо-нормалним вредностима крвног притиска (сistolни 130–139 mmHg и/или дијастолни 85–89 mmHg). То указује да оштећење крвних судова и субклиничка атеросклероза могу започети много пре него што се формално постави дијагноза хипертензије (26).

Тако су Велтон и сарадници у оквиру *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis- MESA* студије показали позитивну повезаност између пораста крвног притиска и присуства калцијума у коронарним артеријама, као и са учесталосту кардиоваскуларних догађаја повезаних са атеросклерозом. Ови налази снажно подржавају хипотезу да чак и мање изражена хронична артеријска хипертензија, доприноси оштећењу ендотела, повећању васкуларног отпора и убрзаном настанку атеросклеротских лезија.

Механизми којима артеријска хипертензија утиче на атерогенезу обухватају повећан механички стрес на зид артерије, ендотелну дисфункцију, индукцију инфламаторних процеса и поспешивање оксидације ЛДЛ холестерола. Ови процеси заједно доводе до промена на интими и медији, губитка еластичности крвних судова и формирања атероматозних плакова (27).

Контрола крвног притиска, чак и у раним фазама артеријске хипертензије, показала се као једна од најефикаснијих превентивних мера у смањењу кардиоваскуларног ризика. Смернице бројних кардиолошких удружења, наглашавају значај промена начина живота (смањење уноса соли, редовна физичка активност, здравија исхрана, редукција телесне масе и ограничење уноса алкохола) као прве линије интервенције, уз фармаколошку терапију када је то неопходно.

Код особа које немају класичне факторе ризика и чији је систолни крвни притисак < 130 mmHg, појава атеросклеротских лезија, као и ризик од нежељених догађаја, расте пропорционално повећању СКП изнад 90 mmHg (26–28).

### 1.2.3. Липиди и атеросклероза

Два главна процеса укључена у патогенезу атеросклерозе обухватају таложење холестерола и хроничну упалу унутрашњег слоја артерије – интими (29,30). Према липидној теорији атеросклерозе, пероксидација липида и оксидација ЛДЛ-а покрећу иницијацију и даљи напредак атеросклерозе (30,31).

Главни транспортер холестерола до циљаних ћелија је ЛДЛ, хетерогена класа липопротеинских честица која се састоји од хидрофобног језгра које садржи триглицериде (ТГ) и естере холестерола, обавијеног хидрофилном површинском мембраном од фосфолипида, слободног холестерола и аполипопротеина (углавном *ApoB-100*), при чему аполипопротеини посредују везивање ЛДЛ честица за специфичне рецепторе на површини ћелија (32,36).

**Табела 1.** Преглед кључних молекула и догађаја који карактеришу главне фазе настанка и развоја атеросклеротичних плакова (36)

Фаза	Кључни молекули	Главни догађаји
<b>Ендотелна дисфункција</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Адхезивне молекуле (VCAM-1, ICAM-1, P-Selectin)</li> <li>- NO (смањена производња)</li> <li>- Реактивни кисеонични спојеви (ROS)</li> <li>- Протеини цитокини и хемокини (IL-1, MCP-1)- LDL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Активирање ендотела-</li> <li>- Повећана пропустљивост крвних судова</li> <li>- Промене моноцита и лимфоцита</li> <li>- Стимулација инфламаторног одговора</li> <li>- Накупљање и модификација LDL у интими</li> </ul>
<b>Масна пруга</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Пенасте ћелије (макрофази са унутрашњим липидом)</li> <li>- Т лимфоцити</li> <li>- Тромбоцити</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Формирање пенастих ћелија</li> <li>- Инфилтрација Т лимфоцита</li> <li>- Локална инфламација</li> <li>- Агрегација тромбоцита</li> </ul>
<b>Фиброзни плак</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VSMC (васкуларне глатке мишићне ћелије)</li> <li>- Колаген</li> <li>- Екстрацелуларни матрикс</li> <li>- Липиди и некротични остаци</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Пролиферација VSMC</li> <li>- Таложење колагена и ECM</li> <li>- Формирање фиброзне капице</li> <li>- Сужавање лумена артерије</li> <li>- Ометање протока крви</li> </ul>
<b>Вулнерабилни плак</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Матрични металопротеинази (MMPs)</li> <li>- Липиди и некротичне ћелије</li> <li>- Протеини инфламаторног одговора</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Танке фиброзне капице</li> <li>- Интраплак хеморагија</li> <li>- Повећана подложност плака руптури</li> <li>- Интензивна локална инфламација</li> </ul>
<b>Калцификовани плак</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Калцијум</li> <li>- Колаген</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Таложење калцијума у плаку</li> <li>- Стврдњавање и стабилизација плака (смањење рањивости)</li> </ul>
<b>Плак, ерозија, руптура, тромбоза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тромбоцити</li> <li>- Фибрин</li> <li>- Инфламаторни медијатори коагулације и протеолизе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Руптура или ерозија плака</li> <li>- Активирање коагулационог каскада</li> <li>- Формирање тромба</li> <li>- Могућ акутни коронарни синдром</li> </ul>

Иако су оксидовани липопротеини ниске густине (оx-ЛДЛ) дуго сматрани јединим типом модификованог ЛДЛ-а кључним за атерогенезу, најмање три облика модификованог ЛДЛ-а (тј. мали густе, електронегативни и оксидацијом модификовани ЛДЛ) откривена су у крвотоку пацијената са атеросклерозом (37,38). Ови молекули делују као фактори који стимулишу агрегацију ЛДЛ-а, његово везивање за компоненте ванћелијског матрикса и формирање ЛДЛ-ом богатих имунских комплекса, а сви су подложни оксидацији од стране васкуларних ћелија (39-41).

Посебно се мала густа фракција ЛДЛ-а, карактерише појачаном атерогеношћу због своје повећане подложности модификацијама и високог афинитета везивања за протеогликане садржане у интималном слоју артеријског зида. Оксидисани ЛДЛ показује појачано преузимање и низак степен деградације, док електронегативни ЛДЛ показује високу склоност ка самоагрегацији (38,42).

У иницијацији атеросклеротског процеса, модификовани липопротеини се накупљају у интими (39). Надаље, смањена експресија ендотелне азот моноксид синтетазе *NOS* и супероксид дисмутазе, који су одговорни за одржавање ефективне баријере и смањење оксидативног стреса, утиче на интегритет ендотелног слоја и одређује задржавање атерогеног ЛДЛ-а. (40).

Транскрипцијска активација нуклеарног фактора каппа Б (НФ-кБ) подстиче производњу цитокина (нпр. тумор некротизујући фактор-алфа—*TNF- $\alpha$* ; интерлеукини *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*; интерферон гамма—*INF- $\gamma$* ), који затим индукују експресију адхезивних молекула за моноците и леукоците (као што су васкуларни ћелијски адхезивни молекул-1 (*VCAM-1*), међућелијски адхезиони молекул-1 (*ICAM-1*) и Е-селектин на површини ендотела) и доводе до миграције моноцита и лимфоцита у унутрашњи слој артеријског зида (30,43,44).

Моноцити се диференцирају у макрофаге који преузимају вишак липида из модификованог ЛДЛ-а, што резултира интраћелијском акумулацијом естера холестерола, формирањем пенастих ћелија (обележје атеросклеротске лезије) и агрегацијом пенастих ћелија у масне пруге, најраније макроскопски препознатљиве атеросклеротске лезије (30,41) (Табела 1).

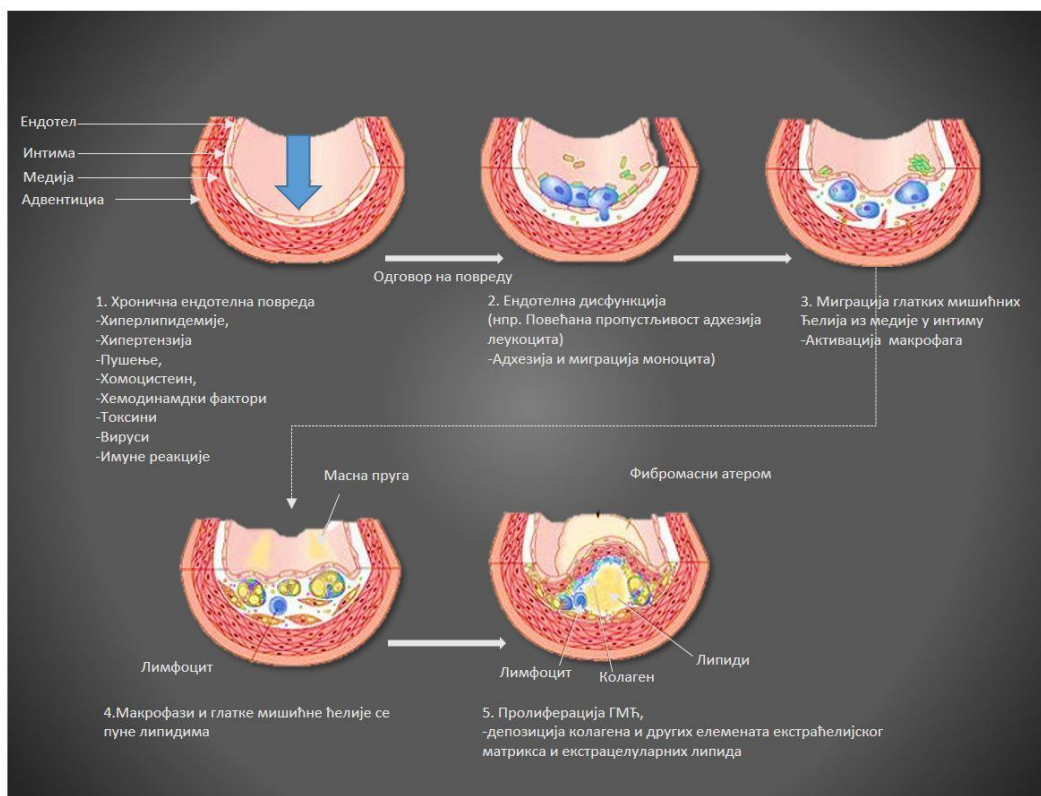
Иако макрофаги представљају главне инфилтрирајуће ћелије, адаптивни имуни одговор, модулисан Т и Б ћелијама, као и неке ефекторске ћелије попут мастоцита и еозинофила, играју кључну улогу у напредовању и ширењу атеросклерозе путем секреције цитокина (*IL-6*, *INF- $\gamma$* ) и антитела високог афинитета ИгА, ИгЕ и ИгГ (26).

Моноцити су такође способни да диференцирају у дендритичне ћелије, тип леукоцита који садрже висок ниво ЛДЛ рецептора 1 (*LOX-1*) и значајно доприносе преузимању оx-ЛДЛ-а (46,47). Васкуларне глатке мишићне ћелије такође учествују у развоју атеросклеротског плака као и у прелазу од масне пруге до фиброзно-масне лезије (41,48). Након миграције из медијалног у интимални слој, оне пролиферишу под утицајем фактора раста изведених из тромбоцита и основног фактора раста фибробласта, које секретују ендотелне ћелије и макрофаги, и производе молекуле ванћелијског матрикса попут колагена и еластина, које формирају капу атеросклеротског плака (Табела 1) (41,48,49).

Интеракција ох-ЛДЛ–ЛОХ-1, поред подршке миграцији и пролиферацији VSMC, може такође подстаћи њихову апоптозу и ослобађање ензима који разграђују матрицу (нпр. металопротеиназе—ММПс 1 и 9) (41,46). Миграција васкуларних глатких мишићних ћелија доводи до формирања атероматозних фиброзових капа које обухватају липидима богато некротично језгро, а њихова дебљина, састав матрикса и садржај колагена одређују карактеристике и рањивост атеросклеротског плака (Табела 1) (50).

Са друге стране, калцификација се може јавити у напредним лезијама плака, чешће код старијих особа, при чему микрокалцификације карактеришу фазу нестабилног плака, док јака, густа калцификација обично одражава стабилнији плак (Табела 1) (50,51). Током напредовања плака, макрофаги и Т лимфоцити производе протеолитичке ензиме, који могу изазвати руптуре плака, коагулацију, формирање крвног угрушка и довести до клиничких нежељених догађаја (Табела 1) (52,53) - Слика 3.

**Слика 3.** Детаљан приказ стварања атеросклеротичног плака (54)



#### 1.2.4. Дијабетес мелитус и атеросклероза

Дијабетес мелитус представља један од највећих и најбрже растућих глобалних здравствених проблема. Према подацима Међународне федерације за дијабетес, у 2021. години процењивало се да је око 537 милиона одраслих особа узраста 20–79 година живело са овом болешћу, што одговара приближно једној од десет особа у светској

популацији. Пројекције указују на даље драматично повећање: очекује се да ће број оболелих порастати на 643 милиона до 2030. године, а чак на 783 милиона до 2045. године. У истом временском периоду, глобална популација је порасла за приближно 20%, док је број особа са дијабетесом порастао за 46%, што показује да се дијабетес шири знатно брже од самог раста светске популације. Ови подаци указују да дијабетес представља изузетно динамичну и растућу епидемију, са значајним медицинским, социоекономским и здравствено-политичким импликацијама на глобалном нивоу (54,55).

Дијабетес мелитус се дели на два типа: тип 1 дијабетес мелитус (ДМ тип 1), који подразумева уништење бета ћелија у острвцима панкреаса, што доводи до апсолутног недостатка секреције инсулина, и тип 2 дијабетес мелитус (ДМ тип 2), који подразумева недовољну секрецију инсулина или комбиновану инсулинску резистенцију (56,57). Поред нефропатије и болести система малих крвних судова, кардиоваскуларне болести се често јављају код пацијената са ДМ тип 1 и ДМ тип 2 и представљају главни узрок морбидитета и смртности, одговорне за више од 80% смрти код особа са дијабетесом, а такође значајно смањују квалитет њиховог живота (58).

ДМ тип 2 је често праћен дислипидемијом (59). Повишени нивои глукозе идентификовани су као независни предиктор тромбозе зависне од тромбоцита код пацијената са коронарном и каротидном артеријском болешћу (60). Лоша контрола гликемије неповољно утиче на велике крвне судове, убрзавајући атеросклерозу и кардиоваскуларне болести, што се манифестује као инфаркт миокарда, инфаркт мозга и периферна артеријска болест (61,62). Атеросклероза, једна од главних компликација дијабетеса, укључује многе патогене факторе, као што су дисфункција ендотела, оксидативни стрес и слично (63,64). Хипергликемија и хиперлипидемија представљају факторе повезане са убрзаним развојем атеросклерозе (65). Најновији докази сугеришу да дисбаланс глукозе и дислипидемија могу изазвати дисфункцију ендотелног слоја (66).

Оксидативни стрес је главни узрок инсулинске резистенције код пацијената са ДМ тип 2, а такође може подстицати оксидацију липопротеина ниске густине (ЛДЛ) (57). Коегзистенција високог нивоа глукозе и сталног оксидативног стреса доводи до формирања напредних продуката гликације кроз интеракције са својим рецепторима играју важну улогу у васкуларним компликацијама дијабетеса (67).

Напредни продукти гликације (*Advanced Glycation End-products-AGEs*) представљају хетерогену групу стабилних, хемијски измењених молекула који настају као крајњи резултат неензимске реакције између редукујућих шећера (попут глукозе) и аминокиселина, липида или нуклеинских киселина. То су биолошки веома активни молекули који се акумулирају у ткивима током старења и убрзано се стварају код особа са хроничном хипергликемијом, нарочито код дијабетеса типа 2. Њихово деловање доводи до укрштања (*cross-linking*) колагена и других протеина у екстрацелуларном матриксу, измене структуре и функције ензима, поремећаја ћелијске сигнализације и јачања инфламаторног одговора. Они могу појачати инфламаторне сигналне путеве и изазвати стварање реактивних врста кисеоника и апоптозу. *AGEs* такође могу вршити своје патогене ефекте модификовањем додатних или унутрашњих протеина и активирањем ћелијских сигналних каскада путем рецептора (68).

Гликозилација ванћелијских протеина може директно допринети атеросклерози. Надаље, *AGEs /RAGE* сигнализација може подстаћи повећану експресију рецептора за оксидовани липопротеин ниске густине сличан хемаглутинаину (оx-ЛДЛ) – LOX-1 – у ендотелијалним ћелијама, чиме се поспешује преузимање оx-ЛДЛ-а.

Дијабетес је повезан са убрзаном атеросклерозом, што доводи до широко распрострањених васкуларних болести (69). Хронична хипергликемија (70), дислипидемија (71), инсулинска резистенција (72) и продукти оксидације глукозе и липида (54) представљају типичне факторе ризика за дијабетес и могу довести до васкуларних компликација. Контрола глукозе, хипогликемици, антиоксиданси и антиинфламаторни агенси показали су одређени степен ефикасности у успоравању прогресије атеросклерозе повезане са дијабетесом. Ипак, потребна су даља истраживања како би се идентификовали специфични циљеви засновани на новим механизмима за лечење и превенцију дијабетесом повезаних атеросклеротских кардиоваскуларних болести.

### **1.3. КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОТСКА БОЛЕСТ И РАЗЛИЧИТИ МОДАЛИТЕТИ ДИЈАЛИЗЕ**

Хронична бубрежна болест (ХББ) представља озбиљан здравствени проблем, а број особа са оштећеном бубрежном функцијом је у порасту, посебно у индустријским земљама (73). Међу главним разлозима за ову ситуацију су продужење животног века и широка заступљеност придружених болести, као што су ДМ тип 2, артеријска хипертензија и кардиоваскуларне болести, које повећавају ризик за настанак ХББ. Главна и најозбиљнија компликација код болесника са ХББ су кардиоваскуларне болести, односно прогресија процеса атеросклерозе (74). Доказано је да се атеросклеротске лезије развијају већ у раним фазама бубрежне слабости, а у даљем току, показано је интензивно задебљање васкуларног зида периферних артерија, што је последица појачане калцификације артерија (74).

Повећан ризик од кардиоваскуларних болести код пацијената са бубрежном болешћу објашњава њихов повећани морбидитет и морталитет. Повећање морталитета од кардиоваскуларних болести пропорционално расте прогресијом бубрежне слабости. Благо снижење брзине гломеруларне филтрације у другом стадијуму ХББ доводи до три пута већег ризика од КВБ, а код пацијената са терминалном бубрежном слабешћу лечених дијализом, овај ризик је повећан 10 до 100 пута у поређењу са општом популацијом (75).

Код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом, класични фактори ризика за кардиоваскуларне болести чешћи су него у општој популацији. Артеријска хипертензија је један од главних узрока настанка ХББ и присутна је код 70% пацијената и код 80–90% пацијената на дијализи (76,77). Такође, дислипидемија је високо заступљена међу пацијентима са ХББ (78,79).

Поремећаји липидног метаболизма јављају се у раним фазама бубрежне болести, а како ХББ напредује, постају интензивнији. Бројне студије су показале да је код пацијената са ТБИ који су лечени дијализом, однос нивоа холестерола и морталитета често обрнут, што значи да ниски нивои укупног холестерола могу бити повезани са вишом кардиоваскуларном смртношћу (80).

Међутим, најновија истраживања сугеришу да је код пацијената са ХББ повећана учесталост атеросклерозе такође повезана са новим факторима ризика, као што су хронично инфламаторно стање, поремећаји метаболизма калцијума и фосфора, оксидативни стрес, потхрањеност, анемија, преоптерећење течности, флукуације у

системском волумену течности, поремећаји коагулационог система, акумулација метаболитских продуката и бројни неидентификовани токсични агенси (81,82).

Абнормално васкуларно ремоделовање (енгл. *vascularremodeling - VR*) представља озбиљну компликацију ХББ и терминалног стадијума болести бубрега. Артеријско ремоделовање у овим случајевима обухвата: атеросклерозу средњих артерија и артериосклерозу која се карактерише повећаном васкуларном калцификацијом (ВК) и ригидношћу крвних судова аорте и великих артерија (83).

Смањена еластичност артерија значајно утиче на регулацију крвног притиска: повећава систолни и смањује дијастолни притисак, што угрожава перфузију коронарног крвотока током дијастоле. Ове промене су још израженије уколико постоји коронарни плак. Ремоделовање леве коморе и хипертрофија повећавају ризик од инфаркта миокарда и срчане инсуфицијенције, што на крају доприноси повећању кардиоваскуларне смртности. С друге стране, присуство и прогресија васкуларне калцификације и ригидности крвних судова показују независну повезаност са смртношћу код пацијената на хроничној дијализи (83,84).

Дебљина интимомедијалног комплекса каротидне артерије (ИМК) представља један од најранијих маркера субклиничке атеросклерозе, који претходи клинички манифестним васкуларним обољењима. Повећање ИМК-а одражава структурне и функционалне промене у зиду артерије, настале под утицајем различитих кардиоваскуларних фактора ризика, укључујући хипертензију, дислипидемију, дијабетес мелитус, гојазност и хроничну инфламацију.

Постепено задебљање интимае и медије представља први морфолошки знак атеросклеротског процеса, након чега следи таложење липида, инфилтрација инфламаторних ћелија и формирање атероматозног плака, што доводи до сужења (стенозе) лумена артерије. Захваљујући својој неинвазивности, репродуктивности и високој дијагностичкој вредности, мерење ИМК-а постало је стандардизован параметар у процени субклиничког атеросклеротског оштећења и процене кардиоваскуларног ризика.

Бројне студије показале су да је постоји снажна корелација између ИМК-а и традиционалних фактора ризика, али и да повећање дебљине ИМК-а предвиђа појаву инфаркта миокарда, можданог удара и периферне артеријске болести, независно од других варијабли. Посебно је ова веза изражена код пацијената са ХБИ, где је убрзана атеросклероза један од главних узрока морбидитета и морталитета.

Код ових пацијената, повећан ИМК одражава комбинацију традиционалних и специфичних уремијских фактора ризика, као што су поремећај метаболизма калцијума и фосфора, хронична инфламација, оксидативни стрес и ендотелна дисфункција. Рано откривање повећаног ИМК-а омогућава правовремени терапијски приступ, усмерен на контролу ових фактора и потенцијално успоравање прогресије бубрежне болести.

Одређивање ИМК-а код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу, који се лече неком од метода за замену бубрежне функције хемодијализом (ХД) или перитонеумском дијализом (ПД), омогућава детаљну процену клиничког профила и преваленције кардиоваскуларних болести у овој посебно угроженој популацији (85). Поређење дебљине ИМК између различитих типова дијализе може допринети бољем разумевању утицаја терапијских метода на прогресију атеросклеротских промена, што има значајне импликације за превенцију и лечење.

И поред великог броја студија које проучавају проблем атеросклерозе уопштено, као и атеросклерозу у бубрежној болести, мало је истраживања у којима су описане специфичности васкуларних болести код болесника у терминалном стадијуму бубрежне слабости који су лечени различитим модалитетима дијализе.

## **2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

### **2.1. Циљеви истраживања**

1. Анализирати испитанике лечене перитонеумском дијализом и хемодијализом према полу, годинама, индексу телесне масе, артеријском притиску, навикама пушења и лабораторијским параметрима.
2. Упоредити параметре атеросклеротске болести каротидних крвних судова код испитаника лечених перитонеумском дијализом и хемодијализом.
3. Упоредити клиничко лабораторијске параметре испитаника на дијализи и промене на каротидним крвним судовима као предикторе васкуларног старења у овим групама.
4. Испитати и упоредити однос инфламације, метаболичко липидног статуса и дебљине интима медија комплекса код испитаника лечених перитонеумском дијализом и испитаника лечених хемодијализом.

### **2.2. Хипотезе истраживања**

1. Избор модалитета лечења пацијената (перитонеумска или хемодијализа) је у вези са атеросклеротским променама на каротидним крвним судовима које корелирају са факторима ризика за настанак атеросклерозе.
2. Постоји разлика у тежини испољавања метаболичко липидног поремећаја, индекса атеросклерозе и инфламације између модалитета дијализе.
3. Рутинска ехосонографска контрола каротидних крвних судова као и серијско праћење, могла би допринети персонализованом приступу лечењу пацијената на дијализи и утицати на учесталост кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

### 3.1. Врста студије

Клиничка проспективна кохортна студија је спроведена у Војномедицинској Академији (ВМА)- Београд, у Клиници за нефрологију и Клиници за неурологију у периоду од 2019 године до 2024 године. Планиране лабораторијске анализе су спроведене у Институту за медицинску биохемију ВМА, док је ултразвучна дијагностика спроведена у Клиници за неурологију ВМА.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора, Сектора за лечење-Војномедицинске академија (одобрење бр. 49/2024). Лични идентификатори учесника у студији су кодирани, а медицински подаци оболелих су анонимизирани и деидентификовани пре анализе како би се сачувала поверљивост. Студија је спроведена у сагласности са свим начелима Хелсиншке декларације.

### 3.2. Студијска популација

Студија је обухватила 89 испитаника са хроничном терминалном бубрежном слабошћу (ТБИ) који су лечени дијализама, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година). Испитаници су рандомизовано подељени у две групе: 46 испитаника је лечено процедуром ПД, а 43 испитаника процедуром ХД. Прву групу су чинили испитаници са ТБИ, лечени ПД, а другу испитаници са ТБИ који су лечени ХД. Пажња је посебно била усмерена на селекцију пацијената и хомогенизовану расподелу група: по полу, годинама старости, времену проведеном на дијализи и коморбидитетима. Истраживање није обухватило: испитанике млађе од 18 година, испитанике са присутним малигнитетом, оболеле од системских болести везивног ткива, инфективних стања као и испитанике са подацима о претходним кардиоваскуларним компликацијама (инфаркт миокарда, поремећај срчаног ритма, цереброваскуларни инсулт).

### 3.3. Узорковање

Испитаници су били регрутовани из Клинике за нефрологију ВМА у Београду. Студијом су били обухваћени пацијенти на ПД - модалитет лечења: континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа и пацијенти на хроничном програму интермитентне ХД (три пута недељно у трајању од четири сата).

### 3.4. Варијабле које су мерене у студији

Од клиничких параметара који су уједно и параметри ризика код свих испитаника је мерена телесна тежина и телесна висина и одређиван је индекс телесне масе – БМИ (БМИ-индекс телесне масе -  $\text{kg/m}^2$ ).

Код свих пацијената је праћен артеријски притисак. Нормалан артеријски крвни притисак је износио за систолни  $\leq 120 \text{ mmHg}$  и за дијастолни  $\leq 80 \text{ mmHg}$ . Од осталих фактора ризика праћена је навика пушења цигарета, као и остали коморбидитети.

Код пацијената су били одређивани и поређени стандардни лабораторијски параметри, липидни статус и изведени параметар: Атерогени индекс плазме. Свим испитаницима је учињена колор доплер ехосонографија каротидних крвних судова.

У узорцима крви су одређивани следећи параметри:

1. Фактори неспецифичне упале: брзина седиментације еритроцита (СЕ), (mm/h), Ц реактивни протеин (ЦРП) (mg/L),
2. Крвна слика: Еритроцити ( $10^{12}$ ), Хемоглобин (g/L), Хематокрит (L/L), (Леукоцити ( $10^9$ /L), Тромбоцити ( $10^9$ ).
3. Биохемијски параметри: уреа (mmol/L), креатинин (umol/L), мокраћна киселина (umol/L), глукоза (mmol/L), гвожђе (umol/L), укупни протеини (g/L), албумини (g/L), калцијум (mmol/L), фосфор (mmol/L), холестерол (mmol/L), триглицериди (mmol/L), липопротеин високе густине – ХДЛ холестерол (mmol/L), липопротеин ниске густине - ЛДЛ холестерол (mmol/L), паратхормон (pmol/l), алкална фосфатаза (АЛП) (U/l), аспартат аминотрансфераза (АСТ) (U/l), аланин аминотрансфераза (АЛТ) (U/l), лактат дехидрогеназа (ЛДХ) (U/l), креатин киназа ЦК) (U/l).
4. Код свих испитаника је одређиван Атерогени индекс плазме који представља логаритам односа триглицерида у серуму и протективног липопротеина високе густине – ХДЛ холестерол.

Формула за израчунавање: Атерогени индекс плазме = логаритам (триглицериди / ХДЛ холестерол). Референтне вредности су за - Низак ризик : вредност < 0,10; Средњи ризик : вредност од 0,10 до 0,24 ; Висок ризик : вредност > 0,24.

5. Код наших испитаника је одређиван натриуретски пептид (BNP) и Н-терминални фрагмент натриуретског пептида (NTpro BNP) у циљу дијагностике срчане слабости. Иако су њихове вредности повећане код пацијената са бубрежном слабошћу и оних који су лечени дијализом, на срчану слабост обично указује вредност NTpro BNP -a > 7200pg/ml и BNP-a >д 200 pg/ml.

Код свих испитаника је урађен и колор доплер сонографски преглед каротидних крвних судова: на апарату Toshiba arlio- 500 на сонди ПЛТ-704СБТ/7,5 МХз-Б мода

Дебљина ИМК подразумева растојање између најјаснијег еха добијеног са граничне линије лумен-интима и еха са граничне линије медија адвентиција, као и присуство плакова, дијаметар лумена каротидних артерија. Нормална вредност представља просечну вредност дебљине ИМК у зиду каротидних артерија- 0,70 mm.

Код испитаника је обављено мерење леве и десне каротидне артерије и то прво као процена заједничке каротиде артерије и цервикалних сегмената унутрашње каротидне артерије, након одвајања каротиде под аксијалним и лонгитудиналним планом путем Б режима снимања. У оба мерења дебљине ИМК у лонгитудиналном плану, сагледали смо булбус каротидне артерије, и након зумирања слике обавили смо мерење између лумена интима и хипоехогену рефлексiju генерисану медија-адвентицијом на дубини рефлексije и медијалног слоја.

### 3.5. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа је урађена у статистичком програму IBM SPSS 26.0. Колмогоров-Смирнов тест је коришћен за проверу нормалности расподеле нумеричких података. Параметарски нумерички подаци приказани су у облику средње вредности са стандардном девијацијом, док су непараметарски подаци приказани као медијана са интеркварталним распоном. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли тестирана је параметарским Студентовим т-тестом за независне узорке, ако постоји нормална расподела, или непараметарским *Mann-Whitney* тестом, ако

нису испуњени услови за нормалност расподеле. Атрибутивни подаци су приказани у облику апсолутних и релативних учесталости, док је за њихово тестирање значајности разлика између подгрупа коришћен *Chi-square* тест. Спирманов коефицијент корелације коришћен је у анализи корелација између непараметраских података или атрибутивних варијабли. За испитивање утицаја више обележја на зависну варијаблу коришћена је бинарна униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија, а подаци су приказани као унакрсни однос шанси са 95% интервалом поверења. За предвиђање зависне непрекидне варијабле уз помоћ више независних варијабли рађена је мултирегресиона анализа. Такође је урађено и одређивање сензитивности, специфичности и граничне вредности уз помоћ ROC анализе. Сви резултати су сматрани значајним када је  $p$  вредност била мања од 0,05.

### **3.6. Снага студија и величина узорка**

Снага студија и величина узорка је израчуната уз помоћ G\*Power 3.1 софтвера, па је на основу стандардних статистичких критеријума (двострано тестирање,  $p < 0,05$ , минимална снага студије 80% и једнаке величине група) да би се добила значајна разлика у дебљини интимомедијалног комплекса између пацијената на ХД и ПД, а на основу литературних података (хемодијализни пацијенти  $0,81 \pm 0,28$  mm; перитонеумска дијализа  $0,66 \pm 0,19$  mm) (12,13) уз помоћ t-testa за независне узорке, а за добијени утицај величине од 0,6269076 израчунато да је најмање потребно 82 пацијента, односно 41 по групи.

## 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У студији је анализирано укупно 89 испитаника са терминалном бубрежном слабошћу од којих је 46 испитаника лечено перитонеумском дијализом, а 43 хемодијализом (Табела 2). У табели 2 није запажена статистички значајна разлика у поређењу основних карактеристика (демографских и клиничких) између пацијената лечених хемодијализом и перитонеумском дијализом. Просечна старост испитаника обе групе износила је око 52 године и у обе групе је било незнатно више пацијената женског пола. Није запажена разлика у трајању дијализе између група, износила је у просеку око 3 године.

**Табела 2.** Демографски и клинички подаци пацијената на дијализи

	Сви пацијенти (n=89)	ПД (n=46)	ХД (n=43)	p вред.
Старост; године	52,21 ± 13,56	51,78 ± 14,23	52,67 ± 12,94	0,758*
Пол: мушки / женски	43(48,3) / 46(51,7)	20(43,5) / 26(56,5)	23(53,5) / 20(46,5)	0,464 <sup>#</sup>
БМИ; kg/m <sup>2</sup>	25,27 ± 4,77	25,49 ± 5,88	25,10 ± 3,74	0,720*
Систолни притисак; mmHg	132,87 ± 22,08	135,76 ± 20,68	129,77 ± 23,34	0,203*
Дијастолни притисак; mmHg	77,16 ± 12,61	79,35 ± 11,48	74,81 ± 13,46	0,090*
Пулс; број откуцаја у минути	76,22 ± 9,01	76,71 ± 8,62	75,72 ± 9,46	0,626*
Трајање дијализе; месеци	36,00 (12,00- 69,50)	36,00 (13,50- 72,00)	36,00 (12,00- 60,00)	0,895**

Нумерички подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација или медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Independent Samples* тест; <sup>#</sup> - *Chi-square* тест; \*\* - *Mann-Whitney* тест; БМИ- индекс телесне масе; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Анализом лабораторијских показатеља између ове две подгрупе пацијената видимо да пацијенти на перитонеумској дијализи имају значајно мање вредности хемоглобина и хематокрита у односу на хемодијализне пацијенте (Табела 3). Ниво гвожђа, калцијума, албумина и аланин-аминотрансферазе је такође нижи код пацијената на перитонеумској дијализи. Седиментација, Ц-реактивни протеин, тромбоцити и лактат-дехидрогеназа и *NT pro BNP* су били статистички значајно већи у групи пацијената

са перитонеумском дијализом. Остали лабораторијски параметри који су приказани у табели се не разликују између дијализних подгрупа.

**Табела 3.** Лабораторијске анализе пацијената на дијализи

	ПД (n=46)	ХД (n=43)	p вред.
Седиментација; mm/h	96,00 (68,00-120,50)	60,00 (26,50-90,00)	0,005 <sup>#</sup>
Це-реактивни протеин; mg/l	6,45 (2,13-13,71)	1,92 (0,85-8,49)	0,046 <sup>#</sup>
Еритроцити; 10 <sup>12</sup> /l	3,56 ± 1,03	3,79 ± 0,54	0,191 <sup>*</sup>
Хемоглобин; g/l	100,72 ± 13,69	117,05 ± 16,23	<0,001 <sup>*</sup>
Хематокрит; l/l	0,31 ± 0,04	0,36 ± 0,05	<0,001 <sup>*</sup>
Леукоцити; 10 <sup>9</sup> /l	7,51 ± 1,89	6,90 ± 2,74	0,222 <sup>*</sup>
Тромбоцити; 10 <sup>9</sup> /l	255,85 ± 80,27	223,14 ± 74,90	0,050 <sup>*</sup>
Гвожђе; μmol/l	10,00 (6,00-13,25)	11,00 (8,50-17,00)	0,020 <sup>#</sup>
Гликемија; mmol/l	5,45 (4,50-5,92)	5,00 (4,30-6,00)	0,666 <sup>#</sup>
Уреја; mmol/l	21,87 ± 8,44	23,71 ± 6,28	0,248 <sup>*</sup>
Креатинин; μmol/l	836,24 ± 239,86	828,12 ± 218,31	0,868 <sup>*</sup>
Мокраћна киселина; μmol/l	352,55 ± 86,02	369,90 ± 74,91	0,322 <sup>*</sup>
Албумини; g/l	36,23 ± 4,45	39,31 ± 4,27	0,002 <sup>*</sup>
Протеини; g/l	62,00 ± 6,69	64,93 ± 7,47	0,057 <sup>*</sup>
Калцијум; mmol/l	2,26 ± 0,22	2,35 ± 0,20	0,055 <sup>*</sup>
Фосфор; mmol/l	1,70 (1,27-2,20)	1,80 (1,41-2,16)	0,579 <sup>#</sup>
Холестерол; mmol/l	4,59 (3,75-5,62)	4,56 (4,22-5,11)	0,937 <sup>#</sup>
ЛДЛ холестерол; mmol/l	2,65 (1,83-3,66)	2,50 (2,17-2,83)	0,534 <sup>#</sup>
ХДЛ холестерол; mmol/l	1,19 (0,92-1,50)	1,09 (0,92-1,42)	0,578 <sup>#</sup>
Триглицериди; mmol/l	1,59 (1,04-2,15)	1,80 (1,27-2,71)	0,191 <sup>#</sup>
Алкална фосфатаза; U/l	123,00 (70,00-208,00)	149,50 (89,25-195,50)	0,502 <sup>#</sup>
Паратиroidнихормон; pmol/l	47,95 (15,02-108,10)	28,30 (10,20-88,90)	0,078 <sup>#</sup>

Аспаргат-аминотрансфераза; U/l	19,00 (14,00-22,25)	18,00 (15,00-23,00)	0,613 <sup>#</sup>
Аланин-аминотрансфераза; U/l	19,50 (13,50-24,00)	21,00 (17,00-30,00)	0,045 <sup>#</sup>
Лактат-дехидрогеназа; U/l	211,00 (174,00-249,00)	178,00 (153,25-202,00)	0,010 <sup>#</sup>
Креатин-киназа; U/l	92,00 (62,00-169,00)	76,00 (37,75-117,75)	0,103 <sup>#</sup>
BNP; pg/mL	435,00 (109,55-1783,00)	151,00 (81,94-297,95)	0,175 <sup>#</sup>
NT pro BNP; pg/mL	11501,00 (1013,00-35000,00)	1148,50 (146,75-2959,50)	0,016 <sup>#</sup>

Нумерички подаци су приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација или медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Independent Samples* тест; <sup>#</sup> - *Mann-Whitney* тест; \*\* - *Chi-square* тест; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Ако се анализира Атерогени индекс плазме (Табела 4), не запажа се статистички значајна разлика, али се уочава да пацијенти на хемодијализи имају повишену вредност, па је медијана код њих у просеку била 0,25, док је код пацијената на перитонеумској дијализи била 0,09, што је клинички веома значајно. Ако се погледа подела према подгрупама онда видимо да је већи број пацијената са високим ризиком у хемодијализној групи, у односу на групу пацијената лечених перитонеумском дијализом (46,5% vs. 26,1%).

**Табела 4.** Атерогени индекс плазме пацијената на дијализи

	ПД (n=46)	ХД (n=43)	p вред.
Атерогени индекс плазме	0,09 (-0,12-0,28)	0,25 (-0,04-0,46)	0,104 <sup>*</sup>
Подгрупе:			
Низак ризик	28(60,9)	19(44,2)	0,134 <sup>#</sup>
Средњи ризик	6(13,0)	4(9,3)	
Високи ризик	12(26,1)	20(46,5)	

Нумерички подаци су приказани као медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Mann-Whitney* тест; <sup>#</sup> - *Chi-square* тест; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Ако се упореди налаз на каротидним крвним судовима, видимо да група на перитонеумској дијализи има чешће задебљање ИМК (84,7% vs. 46,5%) (Табела 5). Заступљеност плака је такође чешће код пацијената на перитонеумској дијализи (58,7% vs. 37,2%). Слично је и са заступљеношћу стенозе каротидних артерија, па је стеноза чешћа код пацијената на перитонеумској дијализи (39,1% vs. 23,3%), али ова разлика није била статистички значајна.

Ако се збирно представи налаз заједно за сва три показатеља, онда се такође уочава да пацијенти са перитонеумском дијализом имају лошији налаз, односно патолошки налаз је заступљен код 87% пацијената, док је код хемодијализних налаз био патолошки код 60,5% пацијената. Ако се пак овај налаз на каротидним артеријама изрази помоћу збирног кумулативног скорa који може бити у распону од нула до 6 поена, тако што се примени следеће бодовање: за ИМК (0- нормалан налаз, 1- задебљање 0,8-0,9 mm, 2- задебљање > 0,9 mm), за стенозу (0- нема стенозе, 1 стеноза <30%, 2- стеноза од 30-50%, 3 стеноза >50%) и плак (0- нема плака, 1- има плака), онда се уочава да је вредност овог скорa статистички значајно већа код пацијената на перитонеумској дијализи у поређењу са хемодијализним пацијентима (1,64 vs. 1,45).

**Табела 5.** Карактеристике каротидне болести- задебљање интимо медијалног комплекса присуство плака и стеноза каротидних артерија

	ПД, (n=46)	ХД, (n=43)	<i>p</i> вред.
ИМК:			
Нормалан налаз	7(15,2)	23(53,5)	0,001*
Задебљање 0,8-0,9 mm	33(71,7)	16(37,2)	
Задебљање > 0,9 mm	6(13,0)	4(9,3)	
Стеноза:			
Не	28(60,9)	33(76,7)	0,362*
<30%	8(17,4)	6(14,0)	
30-50%	70(15,2)	3(7,0)	
>50%	3(6,5)	1(2,3)	
Плак:			
Не	19(41,3)	27(62,8)	0,043*
Да	27(58,7)	16(37,2)	
Збирно ИМК > 0,9 mm + плак + стеноза:			
Нормалан налаз	6(13,0)	17(39,5)	0,009*
Патолошки налаз	40(87,0)	26(60,5)	
Збирни скор (распон вредности 0-6)	1,64 ± 0,24	1,45 ± 0,22	0,006#

Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Chi-square* тест; #- *Independent Samples* тест; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Корелација збирног скорa налаза на каротидним артеријама ( збирно ИМК, плак и стеноза), са другим варијаблама од значаја, показала је значајну повезаност са старошћу и типом дијализе (Табела 6). Уочава се да припадност групи пацијената лечених перитонеумском дијализом значајно корелира са повећањем овог кумулативног скорa, а слично је и код старости, што су старији пацијенти то је скор већи.

**Табела 6.** Корелација збирног патолошког налаза на каротидним крвним судовима и других варијабли од значаја

		Збирно ИМК + плак + стеноза
Трајање дијализе	<i>r</i> коефицијент	0,014
	<i>p</i> вред.	0,895
Старост	<i>r</i> коефицијент	0,494
	<i>p</i> вред.	<0,001
Пол	<i>r</i> коефицијент	0,114
	<i>p</i> вред.	0,288
Индекс атеросклерозе	<i>r</i> коефицијент	-0,128
	<i>p</i> вред.	0,276
ХД / ПД	<i>r</i> коефицијент	0,311
	<i>p</i> вред.	0,003

*Spearman's* корелација ранга; ИМК- интимомедијални комплекс; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Такође је урађена и корелација збирног скорa налаза на каротидним артеријама и припадност дијализној групи са лабораторијским срчаним показатељима (Табела 7). Уочава се да BNP позитивно корелира са повећањем кумулативног скорa на каротидним артеријама, док NT pro BNP корелира са типом дијализе, односно пацијенти лечени перитонеумском дијализом имају више скорове овог срчаног показатеља.

**Табела 7.** Корелација између типова дијализе и збирног патолошког налаза на каротидним крвним судовима са BNP и NT pro BNP.

		Збирно ИМК + плак + стеноза	ХД / ПД
BNP	r коефицијент	0,283	0,188
	p вред.	0,040	0,177
NT pro BNP	r коефицијент	0,083	0,452
	p вред.	0,670	0,014

*Spearman's* корелација ранга; ИМК- интимомедијални комплекс; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Да би урадили предикцију појаве каротидне болести у виду присуства описаних промена на каротидним артеријама уз помоћ других посматраних варијабли, најпре смо поделили све пацијенте на оне који имају патолошки налаз на каротидама и оне који су имали нормалан налаз (Табела 8). Укупно 23 пацијента је било без патолошког налаза, док је 66 пацијената имало патолошки налаз на каротидама. Они који су имали патолошки налаз били су значајно старији, за око десет година.

**Табела 8.** Демографски и клинички подаци пацијената на дијализи у односу на присуство васкуларних промена на каротидним артеријама

	Без васк. промена (n=23)	Са васк. променама (n=66)	p вред.
Старост; године	44,87 ± 11,35	54,77 ± 13,40	0,002*
Пол: мушки / женски	12(52,2) / 11(47,8)	31(47,0) / 35(53,0)	0,851 <sup>#</sup>
БМИ; kg/m <sup>2</sup>	26,67 ± 5,21	24,75 ± 4,53	0,116*
Систолни притисак; mmHg	125,78 ± 23,87	135,33 ± 21,06	0,074*
Дијастолни притисак; mmHg	74,09 ± 13,91	78,23 ± 12,06	0,177*
Пулс; откуцаја у минути	74,00 ± 10,18	77,05 ± 8,47	0,176*
Трајање дијализе; месеци	36,00 (12,00-60,00)	37,00 (13,50-72,00)	0,786**
ХД / ПД	17(73,9) / 6(26,1)	26(39,4) / 40(60,6)	0,009 <sup>#</sup>

Нумерички подаци су приказани као средња вредност ± стандардна девијација или медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Independent Samples* тест; <sup>#</sup>- *Chi-square* тест; \*\* - *Mann-Whitney* тест; БМИ- индекс телесне масе; ПД- перитонеалне дијализа; ХД- хемодијализа

Што се тиче лабораторијских параметара, пацијенти са патолошким налазам на каротидама имали су значајно ниже нивое еритроцита, хемоглобина, хематокрита и албумина, док су лактат-дехидрогеназа и BNP биле повишене, остали параметри се нису разликовали (Табела 9). Атерогени индекс плазме је био несигнификантно већи код пацијената без патолошког налаза, а ако се изрази преко подгрупа у односу на ризик, налаз је био сличан, па је низак ризик био чешћи у групи са патолошким налазом на каротидама, док је средњи и високи ризик био чешћи у групи са нормалним налазом (Табела 10).

**Табела 9.** Лабораторијска анализа пацијената на дијализи у односу на присуство васкуларних промена на каротидним артеријама

	Без васк. промена (n=23)	Са васк. променама (n=66 )	<i>p</i> вред.
Седиментација; mm/h	59,50 (30,25-107,50)	92,00 (59,00-118,50)	0,058 <sup>#</sup>
Це-реактивни протеин; mg/l	1,84 (0,86-8,23)	5,19 (1,57-12,04)	0,131 <sup>#</sup>
Еритроцити; 10 <sup>12</sup> /l	4,15 ± 1,34	3,50 ± 0,47	0,001 <sup>*</sup>
Хемоглобин; g/l	117,39 ± 17,13	105,55 ± 15,97	0,003 <sup>*</sup>
Хематокрит; l/l	0,36 ± 0,05	0,33 ± 0,05	0,008 <sup>*</sup>
Леукоцити; 10 <sup>9</sup> /l	7,41 ± 3,12	7,15 ± 2,04	0,658 <sup>*</sup>
Тромбоцити; 10 <sup>9</sup> /l	252,91 ± 82,22	235,56 ± 78,00	0,367 <sup>*</sup>
Гвожђе; μmol/l	12,00 (8,50-17,50)	10,00 (7,00-14,00)	0,133 <sup>#</sup>
Гликемија; mmol/l	5,00 (4,40-6,50)	5,40 (4,47-5,90)	0,851 <sup>#</sup>
Уреја; mmol/l	21,82 ± 6,97	23,09 ± 7,69	0,488 <sup>*</sup>
Креатинин; μmol/l	872,26 ± 264,12	818,39 ± 215,12	0,333 <sup>*</sup>
Мокраћна киселина; μmol/l	361,57 ± 63,07	360,83 ± 86,81	0,970 <sup>*</sup>
Албумини; g/l	40,57 ± 3,49	36,71 ± 4,56	<0,001 <sup>*</sup>
Протеини; g/l	65,78 ± 6,32	62,56 ± 7,33	0,065 <sup>*</sup>
Калцијум; mmol/l	2,36 ± 0,15	2,29 ± 0,23	0,173 <sup>*</sup>
Фосфор; mmol/l	1,80 (1,40-2,10)	1,70 (1,31-2,20)	0,739 <sup>#</sup>

Холестерол; mmol/l	4,50 (4,36-5,24)	4,62 (3,68-5,31)	0,290 <sup>#</sup>
ЛДЛ холестерол; mmol/l	2,60 (2,37-3,19)	2,63 (1,88-3,06)	0,513 <sup>#</sup>
ХДЛ холестерол; mmol/l	1,05 (0,92-1,40)	1,18 (0,93-1,50)	0,763 <sup>#</sup>
Триглицериди; mmol/l	1,99 (1,42-2,67)	1,59 (1,10-2,20)	0,135 <sup>#</sup>
Алкална фосфатаза; U/l	160,00 (91,00-221,50)	139,00 (76,00-195,50)	0,349 <sup>#</sup>
Паратироиднихормон; pmol/l	23,80 (11,55-81,37)	39,40 (13,80-105,100)	0,278 <sup>#</sup>
Аспартат-аминотрансфераза; U/l	19,00 (15,00-23,00)	18,50 (14,00-23,00)	0,523 <sup>#</sup>
Аланин-аминотрансфераза; U/l	20,00 (17,00-47,00)	20,00 (15,00-24,25)	0,230 <sup>#</sup>
Лактат-дехидрогеназа; U/l	176,00 (145,00-197,00)	200,00 (169,00-248,00)	0,016 <sup>#</sup>
Креатин-киназа; U/l	75,00 (39,25-131,75)	88,00 (49,00-146,00)	0,321 <sup>#</sup>
BNP; pg/mL	122,00 (33,79-265,76)	313,23 (111,27-1989,50)	0,041 <sup>#</sup>
NT pro BNP; pg/mL	1616,00 (690,00-23250,50)	5859,00 (762,95-35000,00)	0,672 <sup>#</sup>

Нумерички подаци су приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација или медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Independent Samples* тест; # - *Mann-Whitney* тест; \*\* - *Chi-square* тест.

**Табела 10.** Атерогени индекс плазме пацијената на дијализи, у односу на присуство васкуларних промена на каротидним артеријама

	Без васк. промена (n=23)	Са васк. променама (n=66)	p вред.
Индекс атеросклерозе	0,18 (0,005-0,43)	0,14 (-0,09-0,37)	0,362 <sup>*</sup>
Подгрупе:			
Низак ризик	9(39,1)	38(57,6)	0,268 <sup>#</sup>
Средњи ризик	4(17,4)	6(9,1)	
Високи ризик	10(43,5)	22(33,3)	

Нумерички подаци су приказани као медијана са интеркварталним вредностима. Атрибутивни подаци су приказани као апсолутна вредност (%). \* - *Mann-Whitney* тест; # - *Chi-square* тест.

Када се уради предикција да се развије каротидна болест у виду стенозе, плака или задебљања ИМК, онда се мултиваријантном логистичком регресијом издвајају две значајне варијабле (Табела 11).

Припадност групи леченој перитонеумском дијализом повећава шансу око 9 пута за развој каротидне болести, а такође има значајан утицај и старост која повећава ову шансу 1,070 пута.

**Табела 11.** Предиктори појаве каротидне болести у виду задебљања интимомедијалног комплекса, присуства плака или стенозе каротидних артерија

	Униваријантна анализа		Мултиваријантна анализа	
	OR (95% CI)	<i>p</i> вред.	OR (95% CI)	<i>p</i> вред.
ХД / ПД	0,229 (0,080-0,658)	0,006	0,111 (0,021-0,583)	0,009
Пол	1,232 (0,476-3,186)	0,667		
Старост	1,061 (1,019-1,105)	0,004	1,070 (1,009-1,134)	0,023
Трајање дијализе	1,001 (0,990-1,013)	0,823		
БМИ	0,920 (0,827-1,023)	0,122		
Седиментација	1,017 (0,999-1,036)	0,070		
Це-реактивни протеин	1,016 (0,979-1,054)	0,396		
Еритроцити	0,209 (0,074-0,588)	0,003	0,214 (0,013-3,484)	0,279
Хемоглобин	0,959 (0,931-0,988)	0,006	1,023 (0,932-1,123)	0,635
Хематокрит	0,000 (0,000-0,046)	0,011	/	0,730
Леукоцити	0,955 (0,782-1,167)	0,654		
Тромбоцити	0,997 (0,991-1,003)	0,365		
Гвожђе	0,960 (0,898-1,026)	0,227		
Гликемија	1,0002 (0,867-1,158)	0,981		
Уреја	1,024 (0,958-1,095)	0,484		
Креатинин	0,999 (0,997-1,001)	0,330		
Мокраћна киселина	1,000 (0,994-1,006)	0,970		

Албумини	0,755 (0,636-1,896)	0,111		
Протеини	0,937 (0,873-1,005)	0,070		
Калцијум	0,183 (0,016-2,118)	0,174		
Фосфор	0,836 (0,363-1,923)	0,673		
Холестерол	0,860 (0,574-1,289)	0,464		
ЛДЛ холестерол	0,909 (0,526-1,573)	0,734		
ХДЛ холестерол	0,807 (0,365-1,783)	0,596		
Триглицериди	0,809 (0,522-1,256)	0,346		
Атерогени индекс плазме	0,427 (0,075-2,427)	0,337		
Атерогени индекс плазме - групе	0,720 (0,432-1,198)	0,206		
Алкална фосфатаза	0,998 (0,993-1,002)	0,345		
Паратиroidнихормон	1,004 (0,995-1,012)	0,407		
Аспартат-аминотрансфераза	0,999 (0,956-1,044)	0,979		
Аланин-аминотрансфераза	0,986 (0,964-1,009)	0,229		
Лактат-дехидрогеназа	1,014 (1,003-1,027)	0,017	1,009 (0,996-1,022)	0,173
Креатин-киназа	1,003 (0,998-1,008)	0,268		
Систолни притисак	1,020 (0,998-1,043)	0,080		
Дијастолни притисак	1,027 (0,998-1,067)	0,178		
Пулс	1,041 (0,982-1,103)	0,177		
Дијабетес мелитус	0,947 (0,272-3,295)	0,932		
Артеријска хипертензија	0,389 (0,095-1,598)	0,190		
Пушење	/	0,919		
Кардиоваскуларна болест	0,469 (0,123-1,786)	0,267		

Каротидна болест у виду задебљања интимомедијалног комплекса, присуства плака или стенозе каротидних артерија је зависна варијабла. *OR- odds ratio*; *CI- интервал поверења*; *ПД- перитонеалне дијализа*; *ХД- хемодијализа*.

Ако се уради мултирегресиона анализа за предвиђање кумулативног скорa у вези са налазом на каротидним артеријама, онда се уочава да се као значајне варијабле издвајају тип дијализе, пол, старост и присуство дијабетес мелитуса (Табела 12).

Уз помоћ ових варијабли објашњава се преко 40% варијабилности кумулативног скорa, па припадност групи која је лечена перитонеумском дијализом, старијим групама пацијената и пацијентима женског пола, као и групи са дијабетес мелитусом, имају већу шансу за присуство повишених вредности овог скорa.

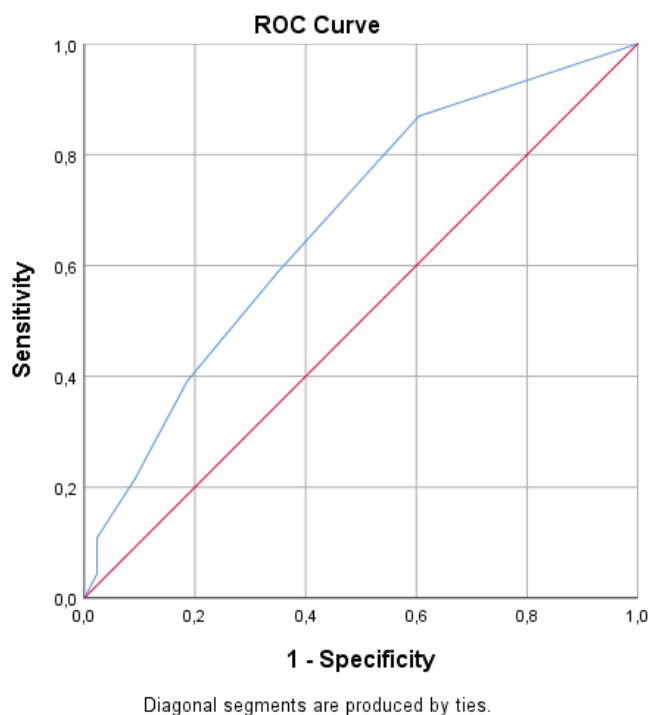
**Табела 12.** Предиктори појаве каротидне болести у виду задебљања интимомедијалног комплекса, присуства плака или стенозе каротидних артерија

	<i>B</i>	<i>t</i>	<i>p</i> вред.	<i>95% CI</i>	
ХД / ПД	1,087	3,885	<0,001	0,530	1,644
Пол	0,810	2,871	0,005	0,249	1,371
Старост	0,061	5,950	<0,001	0,040	0,081
Трајање дијализе	-0,002	-0,597	0,552	-0,009	0,005
Дијабетес мелитус	-0,731	-2,013	0,047	-1,453	-0,008
Индекс атеросклерозе групе	-0,112	-0,741	0,461	-0,411	0,188

Мултиваријантна регресија ANOVA.  $F=9,814$   $p<0,001$ ; 41,8%. Каротидна болест у виду задебљања интимомедијалног комплекса, присуства плака или стенозе каротидних артерија изражена као кумулативни збир је зависна варијабла *CI- интервал поверења*; *ПД- перитонеалне дијализа*; *ХД- хемодијализа*.

На крају је урађена и анализа сензитивности за процену предиктивне вредности овог кумулативног скорa у предвиђању припадности перитонеумској дијализној групи (Графикон 1), па је запажено да гранична вредност од 1,5 кумулативног скорa сензитивношћу од скоро 60% и специфичношћу од 65% предвиђа припадање групи пацијената лечених перитонеумском дијализом (Табела 13).

**Графикон 1.** РОК анализа предвиђања припадности групи леченој перитонеумском дијализом



**Табела 13.** Површина испод криве- предикција припадности групи на перитонеумској дијализи уз помоћ кумулативног збира постојања промена на каротидним артеријама

Површина испод криве						
Површина	<i>p</i> вред.	95% интервал поверења		Сензитивност	Специфичност	Гранична вредност
0,676	0,004	0,564	0,787	58,7%	65,1%	1,50

## 5. ДИКСУСИЈА

Пацијенти са терминалном бубрежном слабошћу који су лечени дијализним процедурама представљају популацију високог кардиоваскуларног ризика у којој традиционални фактори (старост, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, дислипидемија) делују заједно са специфичним уремијским факторима (хронична инфламација, оксидативни стрес, поремећај минералног метаболизма, анемија и малнутриција (82-86).

У овом истраживању показано је да пацијенти на перитонеумској дијализи имају значајно већу учесталост запаљенских параметара и нутритивних поремећаја у поређењу са хемодијализним пацијентима. Ово се огледа у нижим вредностима хемоглобина, хематокрита, албумина и гвожђа, као и у повишеним вредностима ЦРП, седиментације еритроцита, тромбоцита и лактат-дехидрогеназе.

Бројне студије потврђују да је израженост анемијског синдрома у директној пропорцији са смањењем функције бубрега, што потврђује повезаност уремијског стања и поремећаја еритропоезе. Једно од могућих објашњења за овај феномен је ериптоза - облик програмиране ћелијске смрти еритроцита (апоптозе), која је посебно изражена код пацијената лечених ПД-ом (86). Ериптозу карактеришу ћелијско сабијање, изbacивање микровезикула и екстернализација фосфатидил-серина на површини еритроцита, што доводи до њиховог превременог уклањања из циркулације. У литератури су описани бројни окидачи ериптозе, међу којима су повећана концентрација калцијума ( $Ca^{2+}$ ) у цитоплазми, оксидативни стрес, осмотски шок, исцрпљеност енергетских резерви, као и деловање уремијских токсина који се акумулирају услед недовољне елиминације метаболита у хроничној бубрежној инсуфицијенцији.

Као резултат појачане ериптозе долази до смањене продукције еритропоетина, гликопротеинског хормона који се физиолошки синтетише у перитубуларним ћелијама бубрега и који регулише процес еритропоезе у коштаном сржи. Еритропоетин нормално делује као инхибитор апоптозе еритроидних прекурсора, а његов релативни недостатак у условима бубрежне инсуфицијенције додатно погоршава анемију. Поред смањене синтезе еритропоетина, скраћен животни век еритроцита, повећана осетљивост на оксидативна оштећења, као и дефекти у метаболизму гвожђа доприносе развоју тзв. бубрежне анемије. Ово стање има велики клинички значај, јер је повезано са погоршањем кардиоваскуларних исхода, повећаним морбидитетом и морталитетом, као и смањењем квалитета живота пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (87-89).

Савремени терапијски приступи усмерени су на корекцију анемије применом рекомбинантног еритропоетина и суплементацију гвожђем, уз све већу пажњу на контролу оксидативног стреса и смањење фактора који подстичу ериптозу. Ова сазнања имају велики значај за оптимизацију лечења пацијената на дијализи и смањење кардиоваскуларног ризика повезаног са бубрежном анемијом.

Када је у питању вредност гвожђа, налази других аутора се разликују у односу на налазе наше студије. Неке студије нису показале разлику у преваленцији синдрома анемије између ових група, док друге указују да пацијенти лечени паритонеумском

дијализом претежно имају недостатак гвожђа (90,91). Уочени нижи нивои гвожђа и слабији одговор на стимулаторе еритропоезе код пацијената на ПД у односу на пацијенте лечене ХД који су запажени у шпанској студији, највероватније су узроковани чешћом применом парентералне суплементације гвожђем и већим дозама, у поређењу са пацијентима на ПД, који првенствено добијају перорално гвожђе. Ово објашњава виши ниво гвожђа и бољи одговор на примену стимулатора еритропоезе примећен код пацијената на ХД у поређењу са пацијентима леченим ПД у наведеној студији (91,92).

Неки аутори наводе супротно: мање изражен анемијски синдром у групи пацијената лечених перитонеумском дијализом у поређењу са онима леченим хемодијализом, имајући у виду специфичности самих процедура, као што су повећан ризик од крварења током хемодијализе, као и губитак крви током саме процедуре. Тако, група холандских аутора наводи да је у групи леченој хемодијализом ризик од крварења 1,5 пута већи у поређењу са ризиком у групи леченој перитонеумском дијализом (92). У мета-анализи коју су спровели Ванг и сарадници, која је обухватила резултате 14 студија, није примећена статистички значајна разлика у нивоима хемоглобина и феритина између ових група, али су указали да је ниво албумина био нижи у групи леченој перитонеумском дијализом, слично резултатима наше студије (93).

Као и у случају резултата наше студије и друге студије потврђују налазе овог истраживања да пацијенти на перитонеалној дијализи имају значајно више нутритивних поремећаја. У студији Кима и сарадника из 2020. године упоређиване су навике у исхрани и унос хранљивих материја као једног од могућих узрока малнутриције код пацијената на хемодијализи и перитонеумској дијализи, па је откривено да су пацијенти на ПД имали лошије навике у исхрани и мањи унос хране у поређењу са пацијентима на ХД. Удео пацијената чији се нутритивни статус погоршао од добро ухрањеног до неухрањеног или је остао неухрањен годину дана након почетка дијализног лечења био је већи у групи на ПД него у групи подвргнутој ХД (94,95). Међу факторима повезаним са високом смртношћу и морбидитетом везаним за различита друга обољења код пацијената на дијализи, губитак протеинске енергије (*protein energy wasting - PEW*) се сматра важним. Преваленција губитка протеинске енергије међу пацијентима на хемодијализи варира од 18 до 56% (96,97). Уопштено узевши, губитак протеинске енергије је резултат комплексних интеракција многобројних чинилаца од којих су најважнији: смањен уноса хране, упала, отпорност на анаболичке хормоне, губитак хранљивих материја током дијализе, лекови за лечење гастроинтестиналних поремећаја током трајања дијализе (коришћење лекова за везивање фосфата и суплементи гвожђа), коморбидитети услед уремије, смањена физичка активност и разградња мишићних протеина изазваних метаболичком ацидозом (98).

Недостатак вежбања и мишићна неактивност повезани су са губитком протеинске енергије и морталитетом код пацијената са ХББ. Поред тога, пацијенти који су лечени ПД у поређењу са пацијентима на ХД, имају пролонгирани недељни губитак азота и губитак протеина од 6 до 8 g/дан у перитонеалној течности (99) и просечно 400 kcal кило калорија енергетског уноса од обавезне апсорпције глукозе (100).

За разлику од хемодијализе, перитонеумска дијализа се обично изводи свакодневно. Из тог разлога тело не акумулира толико калијума, натријума и течности. Дијета има мала ограничења због дневних сеанси перитонеалне дијализе. Такође, резидуална бубрежна функција код пацијената са перитонеумске дијализе повећава клиренс малих растворених материја и унос стварних хранљивих материја из исхране.

Стога се већини пацијената лечених ПД препоручује исхрана која је мање рестриктивна од исхране пацијената лечених ХД. (101).

У складу са овом разликом у природи дијализе, саветовање о исхрани се обично разликује између ових модалитета дијализе. Сходно томе, пацијенти на ХД и ПД могу имати различите обрасце исхране који се разликују у нутритивном статусу (102).

Фондација за ПД (103) даје специфичну дневну препоруку за унос протеина од 1,2–1,4 g/kg/дан, што је нешто више од препорука европских смерница (104) од 1,0–1,2 g/kg/дан. Ово је у складу са резултатима студије Пријана и сарадника, да пацијенти на ПД са уносом протеина једнаким или већим од 1 g/kg/дан остају у неутралном или позитивном азотном билансу, док они са нижим уносом имају ризик да буду у негативном азотном билансу (105).

Канадске смернице не укључују специфичне препоруке за унос протеина (106). Када се упоређује нутритивни унос између три велике групе: пацијенти са ХББ који нису на дијализи, са пацијентима леченим ХД и ПД, једини ниво уноса хранљивих материја који се разликује је ниво протеина. Пацијентима са ХББ који нису на дијализи потребно је 0,6–0,8 грама по килограму телесне тежине дневно-g/kg/ТТ/дан и 1,0 g/kg/дан током болести, док је пацијентима на ХД потребно >1,2 g/kg/дан, а пацијентима подвргнутим ПД 1,2 g/kg/дан. Једини случај у коме пацијентима на ПД треба већи унос протеина је током перитонитиса, и у таквим случајевима, дневна потреба је >1,5 g/kg/дан (107).

Фондација за перитонеумску дијализу препоручује дневни унос од 1000 мг калцијума (106). Међутим иста фондација није поставила горњу границу у погледу уноса калијума. Насупрот томе, препоруке Националне фондације за бубреге наводе да пацијенти треба да се придржавају дијете са ограниченим уносом калијума, са не више од 2500 mg дневно, јер серумске вредности од 5,1 или више могу изазвати аритмије и довести до инфаркта миокарда (108).

Смернице за превенцију минералних и коштаных поремећаја у ХББ, у вези са фосфором у исхрани наводе да пацијенти не би требало да пређу дневни унос од 4000 mg. Дневни унос натријума је ограничен на 3000 mg према препорукама Фондације за ПД (109). Препоручује се строго праћење ових поремећаја код пацијената са ХББ, а додатна ограничења треба поставити пацијентима у каснијим стадијумима болести где се повећава ризик од компликација попут срчане инсуфицијенције.

И када је у питању запаљенски статус ових пацијената, наши резултати се поклапају са резултатима других студија (110-112). Добро је документовано да пацијенти са ХББ имају повећан ризик од инфекције и повећане стопе морталитета, у поређењу са особама без ХББ које доживљавају тешке инфективне епизоде (113-115).

Перитонеумска дијализа може бити повезана са хроничним инфламаторним стањем услед дуготрајног контакта перитонеума са дијализном течности, као и са малнутрицијом услед губитака протеина и микроелемената у дијализату (116). Употреба инфламаторних биомаркера у клиничкој пракси показала се корисна за дијагнозу и прогнозу проблема повезаних са ПД, поготово у идентификацији пацијената који имају већи ризик од компликација повезаних са техником дијализе и оних којима је потребно пажљивије праћење и за потребе дизајнирања циљаних интервенција (117-120)

У претходном контексту, идентификација ових фактора ризика је кључна за планирање бољих стратегија превенције, као и интервенција за лечење пацијената са преддијализном ХББ. Неколико инфламаторних биомаркера је предложено у истраживању предикције морталитета (121), посебно инфламаторни маркери, као што су интерлеукин (IL), IL-6, IL-10, IL-17, - (IFN-), - (TNF-a) и С-С хемокин лиганд 2 (CCL2). Иако се локална перитонеална упала сматра потенцијалним доприносом системској упали, анализа инфламаторних биомаркера и њихов утицај на клиничке исходе, укључујући ризик од смртности, остаје да се додатно разјасни код пацијената који се подвргавају перитонеумској дијализи (122).

Лабораторијски налази код наших пацијената на ХД указују на мање испољен анемијски синдром, али већу медијану индекса атеросклерозе. Ово се може објаснити учесталим хемодинамским променама током сесија хемодијализе које доприносе развоју интима-медија калцификације. Дакле, док пацијенти на ПД имају више упалних и нутритивних компликација, пацијенти на ХД су изложени већем механичком и метаболичком стресу, што подржава концепт различитих патофизиолошких механизма у ове две групе. Поред тога, повишени нивои ХДЛ-а и повишен атерогени индекс плазме били су повезани са повећаном дебљином ИМК и присуством атеросклеротских плакова (123).

У нашој студији, стеноза каротидне артерије је чешће примећена код пацијената лечених ПД. Поред тога, утврђено је да је припадност овој групи на дијализи независни предиктор каротидне болести, што се поклапа са налазима претходних истраживања (124-128). Неке студије описују супротне резултате, као што је студија Бораса и сарадника са 237 пацијената лечених перитонеумском и 451 лечених хемодијализом, у којој је откривено да је дебљина ИМК артерије била виша у групи пацијената лечених хемодијализом у односу на групу пацијената лечених ПД. Аутори ове студије сугеришу да је ПД независни фактор ризика повезан са мањом дебљином ИМК артерије у поређењу са ХД (127).

Ултразвучни преглед каротидних артерија, који обухвата мерење дебљине ИМК, детекцију атеросклеротских плакова и процену степена стенозе, представља сензитиван, неинвазиван и поуздан метод за рано откривање субклиничке атеросклерозе. Ова метода омогућава визуелизацију структурних промена у зиду артерије, које настају под утицајем хроничних кардиоваскуларних фактора ризика, пре него што се болест клинички испољи.

Повећана дебљина ИМК и присуство атеросклеротских плакова показују снажну корелацију са системском атеросклерозом и сматрају се поузданим предикторима будућих исхемијских кардиоваскуларних догађаја, укључујући инфаркт миокарда и инфаркт мозга. Ултразвучна процена ИМК-а има велику дијагностичку и прогностичку вредност, јер омогућава објективну и квантитативну процену васкуларних промена током времена.

Код пацијената на дијализи, бројне студије су показале да су структурне промене на каротидним артеријама често присутне, чак и у одсуству клиничких симптома. Ове промене укључују повећање дебљине интимо-медије, формирање меканих и калцификованих плакова, као и редукцију (стенозу) лумена артерије различитог степена.

Због тога редовно ултразвучно праћење каротидних артерија представља веома значајну дијагностичку процедуру за рану интервенцију, процену прогресије болести и стратификацију ризика код дијализних пацијената. Ова метода омогућава идентификацију особа са повишеним кардиоваскуларним ризиком, чиме се омогућава благовремено увођење превентивних и терапијских мера, као што су интензивна контрола крвног притиска, липидног статуса, анемије и метаболичких поремећаја.

У будућности, интеграција ултразвучних параметара ИМК, присуство и карактеристика плака у стандардним протоколима процене ризика могла би значајно побољшати дијагностику и клиничко управљање пацијентима са ХББ, доприносећи ранијем откривању и смањењу кардиоваскуларног морбидитета и морталитета у овој популацији.

Познато је да су и поремећаји гликорегулације и дислипидемија предиктори атеросклеротске каротидне болести (129,124). Претходне студије су показале да је учесталост метаболичког синдрома око 40% код пацијената на ХД и око 60% код пацијената на ПД и да учесталост кардиоваскуларних болести, укључујући каротидну болест, може бити већа код пацијената са метаболичким синдромом (130).

Раствори на бази глукозе који се користе у ПД значајно доприносе развоју гојазности, метаболичког синдрома и упале код ових пацијената у поређењу са пацијентима на ХД (131). У исто време, интраперитонеална употреба раствора на бази глукозе у ПД такође доприноси повећаном оксидативном стресу и системским ефектима глукотоксичности, поред локализованих ефеката на перитонеум и развоја перитонеалне фиброзе. Продужена употреба ових раствора на бази глукозе доводи до функционалних и структурних промена у перитонеалној мембрани.

Новије студије са дужим праћењем пацијената подвргнутих ПД којима је праћена перитонеална апсорпција глукозе и липидни статус, нису показале статистички значајан ефекат на липидни профил (ово се приписује употреби икодекстрина и аутоматизованих метода перитонеалне дијализе, као и прилагођавању прописа за перитонеалну размену према статусу транспорта) (132,133). Резултати студија које су анализирале питање учесталости и значаја кардиометаболичког синдрома код пацијената лечених ПД показали су да се дислипидемија манифестује посебно у првој години (134), што указује на могуће узроке веће учесталости каротидне атеросклеротске болести код ове групе пацијената.

Каротидни ултразвучни налази наше студије показују да пацијенти лечени ПД имају чешће задебљање каротидног ИМК, веће присуство атеросклеротских плакова и виши кумулативни скор васкуларних промена у поређењу са другим дијализним пацијентима.

Ови налази подржавају претходне студије које су описале снажну повезаност између повећане дебљине ИМК каротидних артерија и традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика, као што су хипертензија, дијабетес, дислипидемија и хронична бубрежна инсуфицијенција, као и присуства кардиоваскуларних болести, укључујући каротидну атеросклерозу (134).

Резултати наше студије указују да ултразвучна процена каротидних артерија код пацијената на ПД може бити вредан инструмент за рано откривање субклиничке

атеросклерозе, стратификацију ризика и усмеравање превентивних и терапијских мера. Посебно је значајно што показује да је акцелерирана васкуларна прогресија присутна и код пацијената без клинички видљивих симптома, што потенцира потребу за редовним ултразвучним праћењем као део клиничке рутине у овој популацији.

Такође је показано да је дебљина ИМК на каротидним артеријама независни предиктор неповољних кардиоваскуларних догађаја (135), што у потпуности одговара резултатима наше студије. Оно што је интересантно је да је студија Хуанга и сарадника (135) показала да пацијенти подвргнути ПД имају склоност ка морфолошким васкуларним променама због интрамуралне инфламације и малнутриције, чак и када традиционални биохемијски маркери атеросклерозе показују повољније резултате. Такође, у студији је показано да ПД повезује хроничну хипоалбуминемију са повећаним ризиком од прогресивног задебљања ИМК и развоја плака на каротидним артеријама.

Иако изведени параметар – атерогени индекс плазме у нашем истраживању није показао статистичку сигнификантност, он је ипак био увећан код пацијената подвргнутих ПД. Ово подржава концепт да хемодинамички стрес и флукуације волумена течности током дијализе доприносе морфолошким и метаболичким променама у васкуларном зиду, укључујући повећање дебљине ИМК каротидних артерија и формирање атеросклеротских плакова (134,136).

Са друге стране, патолошки налази на каротидним артеријама код ПД пацијената могу се делимично објаснити присуством хроничне инфламације и малнутриције, који су честе пратеће појаве код пацијената са ТБИ (130–132). Ово указује на мултифакторски карактер васкуларних промена, где се традиционални кардиоваскуларни фактори ризика (хипертензија, дислипидемија, дијабетес) допуњују уремијским, нутритивним и инфламаторним факторима, убрзавајући прогресију атеросклерозе и повећавајући ризик од кардиоваскуларних догађаја.

Ови резултати наглашавају потребу за свеобухватним приступом процени кардиоваскуларног ризика код пацијената на дијализи, који обухвата редовно ултразвучно праћење каротидних артерија, контролу традиционалних фактора ризика, као и интервенције усмерене на смањење инфламације и побољшање нутритивног статуса.

Корелациона анализа и мултиваријантна регресија показују да тип дијализе и старост представљају независне предикторе развоја каротидне болести, док пол и присуство дијабетеса мелитуса доприносе већем кумулативном васкуларном ризику. Ови налази указују да су и традиционални фактори ризика (као што су старост и пол), али и специфични метаболички поремећаји повезани са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом и типом дијализе, кључни у формирању и прогресији атеросклерозе код ових пацијената.

Резултати наше студије у потпуности су у складу са налазима других истраживања, која су показала да старост и метаболички поремећаји код пацијената подвргнутих ПД значајно утичу на интензивiranу (брже развијену), прогресију атеросклерозе и васкуларних промена (135, 136). Ово наглашава важност систематског праћења васкуларног здравља, као и интегрисаног управљања факторима ризика (терапијске интервенције за контролу крвног притиска, гликемије, липида и нутритивног статуса) у циљу смањења кардиоваскуларног морбидитета код пацијената на дијализи.

Са повећањем старости долази до прогресивних структурних и функционалних промена у свим зидовима артерија а нарочито у каротидним артеријама, које укључују смањење еластичности васкуларног зида, повећано накупљање колагена и калцијума, као и ендотелну дисфункцију. Ове промене доводе до повећане артеријске крутости, што се клинички одражава повишеним систолном крвном притиску, повећаним пулсним притиском и већим оптерећењем леве коморе срца.

Наведене промене такође убрзавају развој атеросклеротских плакова, јер крути и мање еластични зидови артерија постају подложнији липидној инфилтрацији, инфламаторним процесима и формирању фиброзових и калцификованих лезија (137). Старење васкуларног система, у комбинацији са традиционалним и уремијским факторима ризика, значајно повећава кардиоваскуларни ризик, посебно код пацијената са ХББ и пацијената лечених дијализом.

Код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, процеси васкуларног старења су убрзани услед присуства уремијских токсина, оксидативног стреса, дислипидемије и хроничне инфламације. Студије показују да је старост независан предиктор повећане дебљине ИМК каротидне артерије, као и присуства калцификованих плакова. Ови налази имају посебан значај јер повећана дебљина ИМК каротидне артерије и присуство каротидних плакова представљају поуздане сурогат маркере за кардиоваскуларни ризик (138).

Каротидна болест код пацијената на дијализи често пролази асимптоматски, али њено присуство указује на системску атеросклерозу и повећан кардиоваскуларни ризик. Повећана учесталост каротидних плакова и стеноза, посебно код старијих дијализних пацијената, може се повезати са кумулативним дејством бројних фактора ризика, укључујући хипертензију, дислипидемију, анемију и продужену инфламаторну активност.

Истраживања су показала да пацијенти на ПД могу имати већи индекс каротидне атеросклерозе у односу на пацијенте на ХД, што се делом објашњава метаболичким оптерећењем, хроничним излагањем глукозним растворима и другим уремијским факторима ризика (130, 137). Ови налази указују да редовни ултразвучни прегледи каротидних артерија представља важан инструмент за рано откривање субклиничке атеросклерозе, стратификацију ризика и вођење превентивних терапијских мера код дијализних пацијената.

Наведени подаци наглашавају да је каротидна болест један од маркера системске васкуларне компромитације, а њено праћење и интервенција могу значајно утицати на смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета у овој високо ризичној популацији.

Старост је, дакле, фактор који не само да условљава већи степен васкуларних промена, већ и модификује ефекте дијализног модалитета на кардиоваскуларни систем. Са порастом година, долази до смањене васкуларне реактивности, повећане ендотелне дисфункције и већег ризика од тромбозе и исхемијских догађаја. Због тога је код старијих пацијената неопходан индивидуализован терапијски приступ који укључује контролу крвног притиска, липидног статуса и запаљенских параметара, као и редовно ултразвучно праћење каротидних артерија ради раног откривања атеросклеротских промена.

У студији Лиа и сарадника (129) истакнуто је да мултифакторска процена, која обухвата процену хроничне инфламације, нутритивног статуса и метаболичких параметара, пружа супериорну предикцију кардиоваскуларних исхода у поређењу са самим индексом атеросклерозе. Ово указује да је код пацијената на дијализи један биомаркер или морфолошки параметар недовољан за потпуну процену ризика, те да је неопходан свеобухватан, мултидимензионалан приступ који интегрише традиционалне и уремијске факторе ризика.

Таква мултифакторска процена омогућава раније идентификовање пацијената са високим кардиоваскуларним ризиком и прецизније усмеравање превентивних и терапијских интервенција, укључујући контролу крвног притиска, липидног профила, анемије, нутритивне подршке и смањење хроничне инфламације. Ово је посебно важно код пацијената на ПД, код којих је ризик од интензивирани атеросклерозе и системских васкуларних промена висок, а клинички налази често асимптоматски.

Осим тога, наши налази потврђују да, иако пацијенти лечени ХД имају веће вредности индекса атеросклерозе, пацијенти подвргнути перитонеалној дијализи имају значајно више морфолошких васкуларних повреда, што указује на комплексну интеракцију инфламације, нутритивног статуса и хроничне експозиције дијализату. Ово подржава најновије препоруке за интегрисану процену кардиоваскуларног ризика код дијализних пацијената, која укључује биохемијске, морфолошке и клиничке параметре (136).

Нашу студију карактерише добро дефинисан клинички узорак, комплексна процена које укључује одговарајуће клиничке, лабораторијске и ултразвучне параметре; корелација налаза са кумулативним каротидним скором и примењена мултиваријантна анализа која је идентификовала тип дијализе и старост као независне предикторе.

Ипак, постоје и одређена ограничења која су везана за релативно мали узорак пацијената из једне установе, што може умањити екстерну валидност студије. Такође, студијски дизајн је претежно дизајн студије пресека за већину параметара што може утицати на извлачење узрочно-последичних закључака, као и потенцијални неухваћени конфаундери (детаљна историја епизода перитонитиса током целог лечења, број и дозе интравенског гвожђа, детаљни нутритивни индекси, мере калцификације васкулатуре ван интимо-медијалног комплекса). И поред поменутих ограничења, ова студија представља студију која наглашава потребу за мултицентричним и дуготрајним будућим истраживањима у овој области.

С обзиром на наведене резултате, налази ове студије имају значајан клинички и практични утицај. Они указују на потребу за индивидуализованим приступом пацијентима на различитим модалитетима дијализе, уз редовно праћење нутритивног статуса и параметара инфламације. Рана идентификација малнутриције и запаљенских процеса може омогућити благовремену интервенцију, која би потенцијално смањила морбидитет и морталитет код ове високо ризичне популације. У том контексту, мултидисциплинарни тим (нефролози, неуролози, кардиолози, ендокринолози, дијететичари, физијатри и други) треба да има централну улогу у дугорочном праћењу и едукацији пацијената.

Посебно је важно нагласити улогу нутритивних суплементација у контроли инфламаторних процеса. Новија истраживања указују да суплементација омега-3 масним

киселинама, антиоксидансима и адекватан унос протеина могу имати повољан ефекат на маркере запаљења и оксидативног стреса код пацијената на ПД. С друге стране, употреба биокомпатибилних дијализних раствора и ограничење изложености глукозним супстанцама представљају потенцијалне терапијске стратегије за смањење хроничне инфламације и очување перитонеалне мембране.

Са становишта јавног здравља, резултати овог истраживања указују на потребу за допуну стандардизације протокола за процену нутритивног и инфламаторног статуса код пацијената на дијализи. Редовна ажурирања националних смерница које би обухватиле препоруке за праћење, превенцију и третман ових компликација, омогућила би боље управљање ресурсима и унапређење квалитета лечења.

Будућа истраживања требало би да се фокусирају на дугорочне последице различитих дијализних метода на системску инфламацију, нутритивни статус и кардиоваскуларни ризик. Посебно би било корисно спровести мултицентричне студије које би укључиле различите етничке и социоекономске групе пацијената, као и анализу утицаја савремених биомаркера (IL-6, IL-10, високо сензитивни ЦРП, лептин, адипонектин) на исход лечења. Такви подаци би могли омогућити креирање персонализованих терапијских модела који би били усмерени ка раном откривању и превенцији компликација.

На крају, добијени резултати доприносе растућем корпусу доказа који подржавају концепт „инфламаторно-нутритивно-атеросклеротског континуума“ код пацијената са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом. Препознавање овог континуума може имати пресудан значај за унапређење исхода лечења, смањење смртности и побољшање квалитета живота пацијената на дијализи.

## 6. ЗАКЉУЧАК

Анализирајући каротидну атеросклеротску болест и метаболички статус пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом који су лечени различитим дијализним модалитетима, закључили смо следеће:

1. Пацијенти лечени перитонеумском дијализом имају сигнификантно повишене показатеље хроничне инфламације (повишени: ЦРП, седиментацију, тромбоците, ЛДХ) и истовремено снижене показатеље нутритивног статуса (нижи ниво хемоглобина, хематокрита, албумина, гвожђа) у поређењу са пацијентима на хемодијализи. Ови резултати указују на присуство тзв. феномена „инфламација–малнутриција“, који доприноси васкуларном ризику.
2. Поређењем група закључили смо да Атерогени индекс плазме није статистички значајно различит, али и да је код пацијената на хемодијализи повишен у односу на групу лечених перитонеумском дијализом. Код пацијената на хемодијализи медијана је у просеку износила 0,25), док је код пацијената на перитонеумској дијализи била нижа (0,09), што је клинички важно. Такође је запажено да је већи број пацијената са високим ризиком у хемодијализној групи.
3. Анализом ехосонографског налаза каротидних артерија запажено је да су пацијенти лечени перитонеумском дијализом имали знатно већу учесталост задебљења интимо-медија комплекса, као и присуство плакова, те значајно већи кумулативни скор васкуларних промена у односу на пацијенте на хемодијализи.
4. Корелација збирног скорa налаза на каротидним артеријама (збирно ИМК, плак и стеноза), са другим варијаблама од значаја, показала је значајну повезаност са старашћу и типом дијализе који представљају независне предикторе васкуларних промена. Уочава се да припадност групи пацијената лечених перитонеумском дијализом значајно корелира са повећањем овог кумулативног скорa, а слично је и код старости, што су старији пацијенти то је скор већи.
5. Корелација збирног скорa налаза на каротидним артеријама и припадност дијализној групи као и лабораторијских срчаних показатеља указује да BNP позитивно корелира са повећањем кумулативног скорa на каротидним артеријама, док NT pro BNP корелира са типом дијализе. Пацијенти лечени перитонеумском дијализом имају више скорове овог срчаног показатеља што указује на повећано кардијално оптерећење.
6. Тип дијализе (перитонеумска у односу на хемодијализу) и старост пацијената утврђени су као независни предиктори васкуларних промена, док су пол и присуство дијабетеса мелитуса допринели већем кумулативном ризику у мултифакторском моделу. Припадност групи леченој перитонеумском дијализом повећава шансу за око 9 пута за развој каротидне болести, а такође има значајан утицај и старост која повећава ови шансу за 1,070 пута. Ово указује да осим традиционалних фактора, избор дијализног модалитета има значајни утицај на развој и напредовање васкуларне болести.
7. Анализирајући сензитивност кумулативног скорa (збирно ИМК, плак и стеноза) у предвиђању припадности перитонеумској дијализној групи запажена је гранична вредност од 1,5 кумулативног скорa уз сензитивност око 60% и специфичност од 65%.
8. У контексту доступне литературе – наши налази потврђују претходна сазнања која указују да модалитет дијализе није само техничка опција за уклањање креатинина и урее, већ важан фактор у лечењу кардиоваскуларних компликација

пацијената у терминалној бубрежној слабости. У складу са истраживањима интеракције инфламације, малнутриције и васкуларних промена, наша студија наглашава значај ране процене нутритивног и инфламаторног статуса, као и редовне ултразвучне процене каротидних судова, посебно код пацијената лечених перитонеумском дијализом.

9. Клиничке импликације ових налаза су значајне: препоручује се да се пацијенти на перитонеумској дијализи не посматрају само кроз призму начина на који се дијализа спроводи већ да им се обезбеди интензивнија кардиоваскуларна превенција. То обухвата: рутинско праћење каротидног ултразвука, системску процену нутритивног статуса (албумин, гвожђе, хемоглобин) и инфламаторних маркера (ЦРП IL-6), као и интервенције чији је циљ смањење упале, превенцију перитонитиса, оптимизацију анемије и правовремено увођење нутритивне подршке.
10. Ова студија доприноси сазнањима о улози модалитета дијализе и васкуларних промена код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом. Резултати су импликација за клиничку праксу јер указују на потребу за персонализованим, мултидисциплинарним приступом превенцији кардиоваскуларних болести — посебно код пацијената на перитонеумској дијализи, који су се показали као вулнерабилнија група.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2023 Cardiovascular Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol* 2025; S0735-1097(25)07428-5.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1–25.
3. Beaglehole R, Yach D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *Lancet* 2003; 362: 903–08.
4. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
5. Mozaffarian D. Global scourge of cardiovascular disease: time for health care systems reform and precision population health. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 26–8.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
7. WHO. About cardiovascular diseases. Geneva: World Health Organization. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/) (accessed Nov 6, 2019).
8. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010; 40: 1–9. 8 McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl): 1307–15.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
10. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290–6.
11. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31: 1682–9.
12. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29939576.
13. Reiss AB, Grossfeld D, Kasselmann LJ, Renna HA, Vernice NA, Drewes W, König J, Carsons SE, DeLeon J. Adenosine and the Cardiovascular System. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(5):449-64.
14. Shafi S, Ansari HR, Bahitham W, Aouabdi S. The Impact of Natural Antioxidants on the Regenerative Potential of Vascular Cells. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6:28.
15. Doodnauth SA, Grinstein S, Maxson ME. Constitutive and stimulated micropinocytosis in macrophages: roles in immunity and in the pathogenesis of atherosclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019.;374(1765):20180147.
16. Радак Ђ, и сарадници. Имунологија у генези и терапији атеросклерозе. Медицински факултет Универзитета у Београду; 2004.

17. Ji X, Leng XY, Dong Y, Ma YH, Xu W, Cao XP, Hou XH, Dong Q, Tan L, Yu JT. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019; 7(22):632.
18. Ji R, Pan Y, Yan H, et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. *BMC Neurology* 2017; 17:120. 10.1186/s12883-017-0873-7
19. DOLL R, HILL AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954;1(4877):1451-5
20. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; for the Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381:133–41.
21. Wong ND. Cardiovascular risk assessment: the foundation of preventive cardiology. *Am J Prev Cardiol.* 2020 1:100008. 10.1016/j.ajpc.2020.100008
22. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Mitochondrial mutations are associated with atherosclerotic lesions in the human aorta. *Clin Dev Immunol.* 2012 2012:832464.
23. Tanaka F, Komi R, Nakamura M, Tanno K, Onoda T, Ohsawa M, et al. Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease. *J Hypertension.* (2020) 38:1149–57.
24. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am College Cardiol.* 2019 74:2529–32.
25. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context.* 2018 7:212531. 10.7573/dic.212531
26. Chistiakov DA, Orekhov AN, Sobenin IA, Bobryshev YV. Plasmacytoid dendritic cells: development, functions, and role in atherosclerotic inflammation. *Front Physiol.* 2014 5:279. 10.3389/fphys.2014.00279
27. Gronewold J, Kropp R, Lehmann N, Stang A, Mahabadi AA, Kälsch H, et al. Cardiovascular risk and atherosclerosis progression in hypertensive persons treated to blood pressure targets. *Hypertension.* 2019 74:1436–47.
28. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):75.
29. Malekmohammad K., Sewell R.D., Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and Atherosclerosis: Mechanistic Aspects. *Biomolecules.* 2019; 9:301.
30. Sies H., Stahl W., Sevanian A. Nutritional, Dietary and Postprandial Oxidative Stress. *J. Nutr.* 2005; 135:969–72
31. Venugopal S.K., Anoruo M., Jialal I. Biochemistry, Low Density Lipoprotein. 2018. Available online: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk500010>.
32. Pirahanchi Y., Sinawe H., Dimri M. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2021. Biochemistry, LDL Cholesterol.
33. Gleissner C.A., Leitinger N., Ley K. Effects of Native and Modified Low-Density Lipoproteins on Monocyte Recruitment in Atherosclerosis. *Hypertension.* 2007; 50:276–83.
34. Di Pietro N., Formoso G., Pandolfi A. Physiology and Pathophysiology of OxLDL Uptake by Vascular Wall Cells in Atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2016; 84:1–7.
35. Zakiev E.R., Sukhorukov V.N., Melnichenko A.A., Sobenin I.A., Ivanova E.A., Orekhov A.N. Lipid Composition of Circulating Multiple-Modified LowDensity Lipoprotein. *Lipids Health Dis.* 2016; 15:1–6.

36. Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, Ringor M, DiCaro MV, Lei K. Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025 ;26(3):1364.
37. Poznyak A.V., Wu W.-K., Melnichenko A.A., Wetzker R., Sukhorukov V., Markin A.M., Khotina V.A., Orekhov A.N. Signaling Pathways and Key Genes Involved in Regulation of Foam Cell Formation in Atherosclerosis. *Cells.* 2020; 9:584.
38. Malekmohammad K., Bezsonov E.E., Rafieian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:707529.
39. Sánchez-Quesada J.L., Villegas S., Ordóñez-Llanos J. Electronegative Low-Density Lipoprotein. A Link between Apolipoprotein B Misfolding, Lipoprotein Aggregation and Proteoglycan Binding. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23:479–86.
40. Maiolino G., Rossitto G., Caielli P., Bisogni V., Rossi G.P., Calò L.A. The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediat. Inflamm.* 2013; 2013:714653.
41. Summerhill V.I., Grechko A.V., Yet S.-F., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:3561
42. Mofidi R., Crotty T.B., McCarthy P., Sheehan S.J., Mehigan D., Keaveny T.V. Association between Plaque Instability, Angiogenesis and Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *J. Br. Surg.* 2001; 88:945–50.
43. Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and Atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2006; 1:297–329.
44. Abdolmaleki F., Hayat S.M.G., Bianconi V., Johnston T.P., Sahebkar A. Atherosclerosis and Immunity: A Perspective. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019; 29:363–71.
45. Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L. LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:152786.
46. Nickel T., Schmauss D., Hanssen H., Sicic Z., Krebs B., Jankl S., Summo C., Fraunberger P., Walli A.K., Pfeiler S. OxLDL Uptake by Dendritic Cells Induces Upregulation of Scavenger-Receptors, Maturation and Differentiation. *Atherosclerosis.* 2009; 205:442–50.
47. Linton M.F., Yancey P.G., Davies S.S., Jerome W.G., Linton E.F., Song W.L., Doran A.C., Vickers K.C. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Endotext Internet.* 2019 Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
48. Millette E., Rauch B.H., Kenagy R.D., Daum G., Clowes A.W. Platelet-Derived Growth Factor-BB Transactivates the Fibroblast Growth Factor Receptor to Induce Proliferation in Human Smooth Muscle Cells. *Trends Cardiovasc. Med.* 2006; 16:25–8.
49. Nakahara T., Dweck M.R., Narula N., Pisapia D., Narula J., Strauss H.W. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2017; 10:582–93.
50. Clemente A., Traghella I., Mazzone A., Sbrana S., Vassalle C. Vascular and Valvular Calcification Biomarkers. *Adv. Clin. Chem.* 2020; 95:73–103.
51. Lippi G., Franchini M., Targher G. Arterial Thrombus Formation in Cardiovascular Disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8:502–12.
52. Ouweneel A.B., Van Eck M. Lipoproteins as Modulators of Atherothrombosis: From Endothelial Function to Primary and Secondary Coagulation. *Vascul. Pharmacol.* 2016; 82:1–10.
53. Friedman EA. Advanced Glycosylated End Products and Hyperglycemia in the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Diabetes Care* (1999) 22 Suppl 2: B65–71.

54. Libby P, Hansson GK. Atherosclerosis. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
55. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
56. Ali A, Yunes P, Thomas PJ, Amirhossein S. Antidiabetic Drugs and Oxidized Low-Density Lipoprotein: A Review of Anti-Atherosclerotic Mechanisms. *Pharmacol Res* 2021; 172:105819.
57. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of Risk Factors and Diabetes Complications. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):101.
58. Feingold KR. Dyslipidemia in Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrere B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext*, 5<sup>th</sup> ed. 2000-2022. South Dartmouth MA: MDText.com, Inc.; 2000.
59. Sudic D, Razmara M, Forslund M, Ji Q, Hjendahl P, Li N. High Glucose Levels Enhance Platelet Activation: Involvement of Multiple Mechanisms. *Br J Haematol* 2006 133(3):315–22.
60. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes Accelerates Smooth Muscle Accumulation in Lesions of Atherosclerosis: Lack of Direct Growth-Promoting Effects of High Glucose Levels. *Diabetes* 2001; 50(4):851–60.
61. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High Glucose Alters Matrix Metalloproteinase Expression in Two Key Vascular Cells: Potential Impact on Atherosclerosis in Diabetes. *Atherosclerosis*; 2003 168(2):263–9.
62. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The Link Between Diabetes and Atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(2\_suppl):15–24.
63. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Vascular Disease. *Curr Diabetes Rep*; 2007 7(4):257–64.
64. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc* ;1998 73(10):969–76.
65. Rebolledo OR, Actis Dato SM. Postprandial Hyperglycemia and Hyperlipidemia-Generated Glycooxidative Stress: Its Contribution to the Pathogenesis of Diabetes Complications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* ;2005 9(4):191–208.
66. Passarelli M, Machado UFF. AGEs-Induced and Endoplasmic Reticulum Stress/Inflammation-Mediated Regulation of GLUT4 Expression and Atherogenesis in Diabetes Mellitus. *Cells*; 2021; 11(1).
67. J. Frostegård, Immune Mechanisms in Atherosclerosis, Especially in Diabetes Type 2. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2013 4:162.
68. Ergul A. Endothelin-1 and Diabetic Complications: Focus on the Vasculature. *Pharmacol Res*; 2011 63(6):477–82.
69. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, Wang N, Qi MM, Zhang YM, et al. Molecular Mechanisms of Glucose Fluctuations on Diabetic Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2019 10:640.
70. Kitajima S, Furuichi K, Wada T. [Impact of Dyslipidemia on the Onset and Progression of Diabetic Complications]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*; 2013 55(7):1280–6.
71. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res*; 2010 107(9):1058–70.
72. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl.* 2005;98: S7–S10.

73. Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28:280–9.
74. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National kidney foundation task force on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):853–906.
75. De Santo NG, Cirillo M, Perna A, et al. The heart in uremia: role of hypertension, hypotension, and sleep apnea. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1): S38–S46.
76. Banach M, Rysz J. Current problems in hypertension and nephrology. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(16):2575–8.
77. Barylski M, Małyszko J, Rysz J, Myśliwiec M, Banach M. Lipids, blood pressure, kidney—what was new in 2011? *Arch Med Sci.* 2011;7(6):1055–66.
78. Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(16):2665–74.
79. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3): S142–S156.
80. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension.* 2003; 42:1050–65.
81. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko H, Iaina-Levin N, Kobus G, Dobrzycki G. Markers of kidney function in the elderly in relation to the new CKD-EPI formula for estimation of glomerular filtration rate. *Arch Med Sci.* 2011;7(4):658–64.
82. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1605-12.
83. Petrovic M, Baralic M, Brkovic V, Arsenovic A, Stojanov V, Lalic N, Stanisavljevic D, Jankovic A, Radivojevic N, Pejanovic S, Maric I, Lezaic V. Significance of acPWV for Survival of Hemodialysis Patients. *Medicina (Kaunas).* 2020 ;56(9):435.
84. Labovic B, Rabrenovic V, Petrovic M, Pilcevic D, Lepic T, Rancic N. Association Between the Vascular Ageing of the Carotid Arteries and Different Dialysis Modalities. *Cureus.* 2025;17(8): e89519.
85. Virzi GM, Milan Manani S, Clementi A, Castegnaro S, Brocca A, Riello C, de Cal M, Giuliani A, Battaglia GG, Crepaldi C, Ronco C. Eryptosis Is Altered in Peritoneal Dialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;48(4):351-7
86. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010; 24:39–47.
87. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG, Iredale JP, Pugh CW, Johnson MH, Ratcliffe PJ Sites of erythropoietin production. *Kidney Int.* 1997; 51:393–401.
88. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011; 589:1251–1258
89. Mazzaferro S, D'Alonzo S, Morosetti M. Unmet needs iron deficiency in peritoneal dialysis: a Delphi consensus panel. *BMC Nephrol.* 2022; 23:336.
90. Malaki M. Saudi J. Comparison of anemia and ferritin level between patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Dis Transpl.* 2018; 29:745–46.
91. Portoles J, Serrano Salazar ML, González Peña O, et al. Opportunities to improve the management of anemia in peritoneal dialysis patients: lessons from a national study in routine clinical practice. *Clin Kidney J.* 2023; 16:2493–502.

92. Van Eck van der Sluijs A, Abrahams AC, Rookmaaker MB, et al. Bleeding risk of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36:170–5.
93. Wang WN, Zhang WL, Sun T, Ma FZ, Su S, Xu ZG. Effect of peritoneal dialysis versus hemodialysis on renal anemia in renal in end-stage disease patients: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2017; 39:59–66.
94. Kim SM, Kang BC, Kim HJ, Kyung MS, Oh HJ, Kim JH, Kwon O, Ryu DR. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis patients' dietary behaviors. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1):91.
95. Han SH, Han DS. Nutrition in patients on peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(3):163–75.
96. Ruperto M, Barril G, Sánchez-Muniz FJ. Prevalence of protein energy wasting in hemodialysis patients. Characterization of nutritional indicators and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 2014;235(2): e242.
97. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77–90.
98. Sabatino A, Regolisti G, Karupiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH, Salhab N, Karavetian M, Cupisti A, Fiaccadori E. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr.* 2017; 36(3):663-71.
99. St-Jules DE, Fouque D. A Novel Approach for Managing Protein-Energy Wasting in People with Kidney Failure Undergoing Maintenance Hemodialysis: Rationale and Call for Trials. *Am J Kidney Dis.* 2022; 80(2):277-84.
100. De Luis RD, Bustamante J. Nutritional aspects in renal failure. *Nefrologia.* 2008;28(3):333–42
101. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-211.
102. Polycystic Kidney Disease Foundation, Nutrition-Recommendations. Available online: <https://pkdcure.org/living-with-pkd/nutrition/>
103. Locatelli F., Fouque D., Heimbürger O., Drueke T.B., Cannata-Andia J.B., Horl W.H., Ritz E. Nutritional status in dialysis patients: A European consensus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17:563–72.
104. Piraino B. Recommendations for dietary protein intake in CAPD patients. *Adv. Perit. Dial.* 1996; 12:275–9.
105. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C.A., McCann L., Moe S.M., Shroff R., Tonelli M.A., Toussaint N.D., et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: What's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92:26–36.
106. Ikizler T.A., Cano N.J., Franch H., Fouque D., Himmelfarb J., Kalantar-Zadeh K., Kuhlmann M.K., Stenvinkel P., TerWee P., Teta D., et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: A consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84:1096–107.
107. Council on Renal Nutrition, Nutrition and Peritoneal Dialysis. Available online: <https://www.kidney.org/atoz/content/nutripd>.
108. Polycystic Kidney Disease Foundation, Nutrition-Recommendations. Available online: <https://pkdcure.org/living-with-pkd/nutrition/>

109. Oliveira Júnior WV, Giarola LTP, Ferreira LGR, Schettini IVG, Turani SD, Oliveira AR, Marinho MAS, Pinto SWL, Barros-Pinheiro M, Figueiredo RC, Rios DRA. Inflammation and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2024;22: eAO0627.
110. Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira OM, Neto, Sesso R, Lugon JR. Brazilian Dialysis Survey 2021. *J Bras Nefrol*. 2023;45(2):192–8. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0083en.
111. Vicentini CA, Ponce D. Comparative analysis of patients' survival on hemodialysis vs. peritoneal dialysis and identification of factors associated with death. *J Bras Nefrol*. 2023;45(1):8–16. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0242en.
112. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1) Suppl 1: A6–A7.
113. Elphick EH, Teece L, Chess JA, Do JY, Kim YL, Lee HB, et al. Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1526–33.
114. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int*. 2016;90(4):897–904.
115. Kaminska J, Stopinski M, Mucha K, Jedrzejczak A, Golebiowski M, Niewczas MA, et al. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine*. 2019; 120:9–14.
116. Zhou L, Wen F, Chen G, Liu J, Liu H, Peng Y, et al. Cytokine profiles in peritoneal dialysis effluent predicts the peritoneal solute transport rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):20424–433.
117. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, Langsford D, Sood MM, Levin A. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int*. 2016;90(4):897–904.
118. Viasus D, Garcia-Vidal C, Cruzado JM, Adamuz J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2899–906.
119. Li PK, Ng JK, McIntyre CW. Inflammation and peritoneal dialysis. *Semin Nephrol*. 2017;37(1):54–65.
120. Afshinnia F, Pennathur S. Lipids and Cardiovascular Risk with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):5–7.
121. Chen YT, Hsu H, Lin CC, Pan SY, Liu SY, Wu CF, et al. Inflammatory macrophages switch to CCL17-expressing phenotype and promote peritoneal fibrosis. *J Pathol*. 2020;250(1):55–66.
122. Harmankaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, Kocoglu H. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70:601–05.
123. Rebić D, Begić E, Šljivo A, Granov N, Hasanspahić S, Džubur A, Durak-Nalbantić A. Lipid status and carotid intima-media thickness in patients with end-stage renal disease. *Med Glas (Zenica)* 2023; 20.
124. Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2002; 61:2187–192.
125. Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevar A. The cut-off values for the intima-media complex thickness assessed by color Doppler sonography in seven cranial and aortic arch arteries. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60:1346–1352.

126. Brown EA, Zhao J, McCullough K, et al. Burden of kidney disease, health-related quality of life, and employment among patients receiving peritoneal dialysis and in-center hemodialysis: findings from the DOPPS program. *Am J Kidney Dis.* 2021; 78:489–500.
127. Borràs M, Cambray S, Crespo-Masip M, et al. Peritoneal dialysis is an independent factor associated to lowering intima media thickness in dialysis patients free from previous cardiovascular disease. *Front Physiol.* 2018; 9:1743.
128. Yin C, Zhang X, Zhu J, Yuan Z, Wang T, Wang X. Comparison of hospitalization cause and risk factors between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Dec 2;101(48): e31186.
129. Li PK, Kwan BC, Ko GT, Chow KM, Leung CB, Szeto CC. Treatment of metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2009;29 Suppl 2:0–52.
130. Innico G, Gobbi L, Bertoldi G, Rigato M, Basso A, Bonfante L, Calò LA. Oxidative stress, inflammation, and peritoneal dialysis: A molecular biology approach. *Artif Organs.* 2021; 45:1202–07.
131. McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, et al. Tissue-advanced glycation product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:51–5.
132. Law S, Davenport A. The effect of glucose absorption from peritoneal dialysates on changes in lipid profiles in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2021; 41:115–7.
133. Lind L. The metabolomic profile of carotid artery intima-media thickness and echogenicity. *Atherosclerosis.* 2021; 335:142–7.
134. Loizou CP, Kyriacou E, Griffin MB, Nicolaidis AN, Pattichis CS. Association of intima-media texture with prevalence of clinical cardiovascular disease. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2021; 68:3017–26.
135. Huang LL, Mah JY, Howard J, Roberts MA, McMahon LP. Incremental peritoneal dialysis is a safe and feasible prescription in incident patients with preserved residual kidney function. *Nephrology (Carlton).* 2022;27(1):74-81.
136. Sertedaki E, Veroutis D, Zagouri F, Galyfos G, Filis K, Papalambros A, Aggeli K, Tsioli P, Charalambous G, Zografos G, Sigala F. Carotid Disease and Ageing: A Literature Review on the Pathogenesis of Vascular Senescence in Older Subjects. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2020; 2020:8601762.
137. Zhan, C., Shi, M., Yang, Y. et al. Prevalence and Risk Factors of Carotid Plaque Among Middle-aged and Elderly Adults in Rural Tianjin, China. *Sci Rep* 6, 23870 ;2016.
138. Ren, L., Shi, M., Wu, Y. et al. Correlation between hypertension and common carotid artery intima-media thickness in rural China: a population-based study. *J Hum Hypertens* 32, 548–554 ;2018.

## Биографија аутора

Бобан Р. Лабовић, рођен 12.09.1971. године. На Медицински факултет у Приштини уписао се 1991. године и дипломирао 1999. године. У служби опште медицине радио је у Клиничком центру Црне Горе у Подгорици 1999-2000. године. 2001-2003. Запослен на месту начелника Службе опште медицине у ВМЦ „Подгорица“-Подгорица. Специјализацију из неурологије започео 2003. године, завршио 2007. године на Војномедицинској академији у Београду са одличним успехом. Од 2007. је запослен на Клиници за неурологију ВМА као лекар одељења.

2009. године Докторске академске студије започео је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. 2009. Шестомесечно усавршавање у оквиру Националне школе за неуросонологију –КЦ Србије, СБ Свети Сава, Институт за КВБ Дедиње. Од 2019. године је на дужности начелника Одељења ургентне неурологије са јединицом за мождани удар Клинике за неурологију, Војномедицинске академије. Од 2023. године ангажован као предавач у Националној школи за ангиологију Војномедицинске Академије у Београду. У оквиру стручног усавршавања активно је учествовао на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству. Члан Неуролошке секције Српског лекарског друштва, Друштва неуролога Србије, Удружења за неуроангиологију Србије, делегат Лекарске коморе Београда, ЕАН (Европска академија за неурологију). Учесник је више међународних клиничких студија из области мултипле склерозе, акутног исхемијског можданог удара. Одржао је више предавања на домаћим и међународним стручним скуповима из ове области цереброваскуларне болести и неуросонологија. Бобан Лабовић је аутор и коаутор великог броја стручних радова представљених у часописима, на међународним и домаћим стручним скуповима и конгресима.

Адреса стана - Београд, ул Миљаковачке ливаде 97  
телефон- 064 6159362  
e-mail boban.labovic@gmail.com

## **ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

**– Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе**

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,*

У Београу, 2026 године,



---

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса  
код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе**

истоветне.

У Београду, 2026. године,



---

потпис аутора

## ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Бобан Лабовић,



дозвољавам



не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

### **Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе**

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође



дозвољавам



не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) **Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>**

У Београду, 2026 године,



---

потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>