БИОМАРКЕРИ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Светла Стайкова^{1,2}, Петър Петров^{1,2}

¹Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

²Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

BIOMARKERS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Svetla Staykova^{1,2}, Petar Petrov^{1,2}

¹Clinic of Nephrology and Dialysis, St. Marina University Hospital, Varna

²Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е прогресивно болестно състояние, което може да достигне до терминален стадий на хронична бъбречна недостатъчност (ESRD). От съществено значение е да можем да идентифицираме хората с висок риск за прогресия на ХБЗ и свързаните с него сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Протеинурията е най-чувствителният маркер за прогресия на ХБЗ в клиничната практика, особено когато се комбинира с eGFR, но те имат известни ограничения. Идентифицирани са обещаващи специфични и високоселективни биомаркери, свързани с ранното установяване и превенция на ХБЗ. Качеството на живот (QOL) при тези пациенти е изключително важно и е свързано с тяхната функционална активност, благополучие, общо възприемане на здравето във физически, психологически и социални аспекти. Наблюдаваната при пациенти с ХБЗ малнютриция, промяна в ритъма на ежедневието, също допринася съществено за влошеното им качество на живот.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, протеин-енергийна загуба, биомаркери, качество на живот, хемодиализа, перитонеална диализа

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive condition that can reach the end stage of renal disease (ESRD). It is important to be able to identify the people with a high risk of progression of CKD and the cardiovascular diseases (CVDs) associated with it. The proteinuria is the most sensitive marker of CKD progression in clinical practice, especially when it is combined with eGFR, but there are some limitations. Promising specific and highly selective biomarkers associated with the early detection and prevention of CKD have been identified. Quality of life (QoL) for these patients is very important and is connected with functional activity, well-being, general perception of health in its physical, psychological and social aspect. Malnutrition observed in patients with CKD, a change in the rhythm of daily life, also contributes significantly to their poor quality of life.

Keywords: chronic kidney disease, protein-energy wasting, biomarkers, quality of life, hemodialysis, peritoneal dialysis

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЧЕСТОТА

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) представлява по-голямата част от глобалната заболяемост и смъртност. Основните предразполагащи причини за ХБЗ са захарният диабет, заедно с хипертонията, хроничния пиелонефрит, хроничния гломерулонефрит и бъбречната поликистоза. Диабетът е заболяване с епидемични размери и от проведените до момента проучвания се установява, че разпространението му ще се удвои през следващите 25 години, особено в развиващите се страни. Установено е, че 44% от всички пациенти с доказан захарен диабет достигат до краен стадий на нарушена бъбречна функция. Това е отразено и в Австралия, където честотата на бъбречна недостатъчност при пациенти със захарен диабет и краен стадий ХБЗ е 25%, а в данните на Европейския регистър броят им варира между 15% и 33%, в сравнение с гломерулонефрит – от 7% до 20%. Необходимо е да бъдат въведени програми, свързани с осведомяване, откриване, превенция, както и подобряване на качеството на живот на тези пациенти с ХБЗ.

БИОМАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ

През 2001 г. работната група на Американския здравен институт (NIH) стандартизира определението за биомаркер като „параметър, който може да бъде обективно измерен и е индикатор за нормален биологичен процес, патогенетичен процес или фармакологичен отговор към терапевтична интервенция“ (1). Напредъкът на „omics“ технологиите (протеомика, геномика, метаболомика, липидомика и др.) откриват нова ера в областта на биомаркерите.

1. Биомаркери, използвани при диагнозата на ХБЗ и неговата прогресия, имащи отношение към функцията на бъбрека

Цистатин С – чувствителен биомаркер на бъбречната функция при леки до умерени бъбречни заболявания. В проспективни проучвания е доказано, че плазменият цистатин С е точен маркер за променената бъбречна функция, като е тясно свързан с риска от ССЗ (2). При възрастни хора без ХБЗ плазменият цистатин С е биомаркер за риска от ССЗ и смъртност, като отразява тежестта на болестта на коро-

нарната артерия (5). При пациенти с ХБЗ повишените плазмени нива на цистатин С се асоциират с общопричината смъртност, сърдечно-съдови инциденти и инцидентна сърдечна недостатъчност.

В-Трасе протеин (ВТР) – по-чувствителен индикатор за гломерулна филтрация от серумния креатинин. Предложен е като индикатор за намален GFR, особено при креатинин „сляпата“ зона.

Пикочна киселина (ПК) – повишена при ХБЗ и може да има роля в патофизиологията на прогресията на ХБЗ чрез ендотелна дисфункция, съдова пролиферация на гладките мускулни клетки, повишена синтеза на интерлевкин-6 (IL-6), инсулинова резистентност и увреждане на производството на азотен оксид. Анализ на данните от проучването ARIC (атеросклерозен риск в общността) установява, че въпреки независимата асоциация между повишена серумна ПК и смъртност, няма значими корелации между сърдечно-съдови събития и смъртност.

2. Биомаркери, използвани при в диагнозата на ХБЗ и неговата прогресия, имащи отношение към структурата на бъбрека

Протеинурия – повишената екскреция на албумин с урината е утвърден предиктор за прогресията на ХБЗ и може да отразява както увреждания на гломерулите, така и на тубулоинтерстициума.

Липокалин, свързан с неутрофилна желатиназа (NGAL) – е силно експресиран в тубулния епител на дисталния нефрон и се освобождава от тубулните епителни клетки след увреждане като остро увреждане на бъбреците (3). При проучване на 80 пациенти без захарен диабет в 2-4 стадий на ХБЗ серумният NGAL е повишен, като най-високите нива се наблюдават при тези с най-напреднало ХБЗ (6). Нивата на NGAL както в серума, така и в урината, паралелно се увеличават при проучване на пациенти с диабет, което предполага, че NGAL може да играе важна роля в патофизиологията на бъбречната адаптация към диабет и свързаната с нея нефропатия.

KIM-1 – представлява трансмембранен протеин тип 1 с имуноглобулин и муцин домейн, чиято експресия се регулира в проксималния тубул. Той обикновено не присъства в урина-

та, но се експресираща от апикалната мембрана в проксималния тубул при бъбречно увреждане.

L-FABP – протеин с 14kDa, открит в цитоплазмата на проксималните бъбречни тубули при човека. Установено е, че масивната протеинурия, хипергликемия, хипертония и токсини водят до увеличаване екскрецията му в урината от проксималните тубули. От проведените до момента клинични проучвания при пациенти с хронично бъбречно заболяване уринарният L-FABP отразява точно степента на тубулоинтерстициално увреждане и корелира с прогресия на ХБЗ.

3. Биомаркери, използвани в диагнозата на ХБЗ и неговата прогресия, имащи отношение към ендотелната дисфункция

Асиметричен диметиларгинин (ADMA) – аминокиселина, която инхибира синтезата на азотен оксид, а намаленото производство на азотен оксид е свързано с ендотелна дисфункция и увреждане на бъбреците (4). ADMA е изследван като биомаркер при пациенти с краен стадий на хронично бъбречно заболяване, но също така и при неговата прогресия.

Симетричният диметиларгинин (SDMA) – катаболен продукт от посттранслационно метилирани аргинин-съдържащи протеини и влошаването на бъбречната функция корелира с увеличаване нивата на SDMA. От проведен метаанализ на 18 проучвания се съобщава за значима връзка между SDMA и бъбречната функция. Kielstein et al. демонстрира, че SDMA е ранен маркер за промяна на гломерулното филтрационно налягане (eGFR) след бъбречна трансплантация.

Уромодулин (известен още като протеин Tamm-Horsfall) – представлява гликопротеин, чийто ниски концентрации в урината и серума се откриват при лица с интерстициална фиброза или тубулна атрофия в хода на хронично бъбречно заболяване (7,8). От проведените до момента проучвания е доказано, че концентрациите му постепенно намаляват с влошаване на бъбречната функция. В проучването на Steubl et al. се наблюдава линейна корелация с eGFR, докато други маркери (креатинин, урея и цистатин С) проявяват хиперболична корелация към eGFR (9,10). Доказано е, че той корелира с протеинурията, която е силен предиктор за прогресията на ХБЗ.

4. Биомаркери, използвани в диагнозата на ХБЗ и неговата прогресия, имащи отношение към кардиоваскуларните пептиди и оксидативен стрес

Натриуретични пептиди и адреномедулини – важни са за сърдечно-съдовата и бъбречната хомеостаза и техните ефекти включват натриуреза, хипотония и диуреза. Натриуретичните пептиди са изследвани главно като биомаркери при сърдечни заболявания, където повишените концентрации са свързани с лоша прогноза, степен на дисфункция на лявата камера и конгестивна сърдечна недостатъчност. При ХБЗ нивата на промозъчен натриуретичен пептид (про-BNP), предсърден натриуретичен пептид и адреномедулин са изследвани в проучването на MMKD, при което високите нива на всяко от тях са свързани с прогресия на ХБЗ.

C-реактивен протеин (CRP) – CRP е къс пептид и утвърден биомаркер на възпалението при бъбречно заболяване. В проучването на Ikizler et al. са установили, че CRP е мощен предиктор за хоспитализация при пациенти с исхемична болест на сърцето. Това е очаквана констатация предвид факта, че CRP е надежден маркер за възпаление във всички популации, включително здрави кохорти. Анализ на проведено проучване показва, че CRP е независим предиктор на коронарни събития сред жени с креатининов клирънс ≤ 74 mL/min и без анамнеза за съществуващи сърдечно-съдови заболявания. В проучването MDRD е демонстрирано, че CRP е свързан с неблагоприятен профил на сърдечно-съдов риск при кохортата от пациенти с ХБЗ.

Рецептор II на разтворимия тумор некрозисен фактор (TNF) – TNF-а е провъзпалителен медиатор, който се свързва с разтворими рецептори на TNF, а плазмените нива на TNF-а се повишават при ХБЗ. Последващ анализ на данните от изпитването CARE показва, че повишените плазмени концентрации на разтворимия TNF рецептор II са били свързани с по-висока скорост на влошаване на бъбречната функция.

IL-18 в урината – уринният IL-18 е биомаркер за увреждане на бъбречните тубули. В срезно проучване IL-18 е значително повишен при пациенти с установено остро бъбречно увреждане (ОБУ) от исхемия, но не и при пациенти с ОБУ от инфекция на пикочните пътища, ХБЗ, нефротичен синдром. Уринният IL-18 по-веро-

ятно предлага прогностична информация относно тежестта и смъртността в момента на диагностицирането на ОБУ, вместо да показва прогресия към ХБЗ.

NAG (N-Acetyl-b-D – glucosaminidase) – представлява голям лизозомен ензим, произхождащ от проксималните тубуларни клетки и когато се установи в урината, е показателен за проксимално тубуларно увреждане с нарушаване. Първоначално NAG се развива и валидира като ранен и точен маркер на последващо ОБУ.

Трансформиращ фактор на растеж-b1 (TGF-b1) – представлява лечебен модулатор и ако секрецията му се увеличи, се натрупва екстрацелуларен матрикс и последва фиброза. Уринният TGF-b1 се увеличава при диабетна нефропатия и гломерулонефрит. Серумният TGF-b1 е свързан с рискови фактори за бъбречно заболяване при афроамериканци, но не и кавказци.

CD14 мононуклеарни клетки – доказва се при пациенти с автозомно доминиращо поликистозно бъбречно заболяване, при което има голяма хетерогенност в прогресията на заболяването. Измерването на CD14 в урината корелира с общия обем на бъбреците при мъжете и следователно може да се окаже ценен ранен биомаркер при тази болест.

Аполипопротеин A-IV – представлява гликопротеин, който е свързан с транспорта на холестерол и се увеличава при пациенти с ХБЗ G 1-5. В проучването MCKD се демонстрира, че протеинурията при пациенти с ХБЗ корелира с нарастване на стойностите на аполипопротеин A-IV. Увеличаването на аполипопротеин A-IV се отразява на бъбречната функция и може да доведе до намаляване на бъбречния катаболизъм.

5. Биомаркери, използвани при диагнозата на ХБЗ и неговата прогресия, имащи отношение към ССЗ

Натриуретичните пептиди (BNP) – проучени са в проспективно проучване от Япония като биомаркер за сърдечно-съдови събития в популация на ХБЗ, където относителният риск от сърдечно-съдови събития е значително по-висок при тези с най-високи нива на BNP (11). При деца с ХБЗ повишените нива на BNP са свързани с камерна хипертрофия (по-често ексцентрична, отколкото концентрична), което

предполага, че BNP може да предсказва аномална сърдечна геометрия. Натриуретичните пептиди са се доказали във времето като полезни биомаркери на ССЗ в общата популация и имат потенциал за подобна употреба при пациенти с ХБЗ след допълнителни изследвания.

Недохранване/Малнутриция/Протеин-енергийната загуба

Недохранването е важна характеристика на ХБЗ, която се проявява в различна степен в зависимост от стадия. При 40% до 70% от пациентите в краен стадий на бъбречното заболяване (end stage renal disease, ESRD) се установява малнутриция в резултат от различни фактори, които включват: загуба на апетит, нарушено храносмилане и усвояване на веществата, метаболитна ацидоза, емоционален стрес.

Протеин-енергийната загуба (PEW) е термин, предложен от Международното общество за бъбречно хранене и метаболизъм (International society of renal nutrition and metabolism, ISRNM) (12,16). Включва множество хранителни и катаболични изменения, които възникват при хронично бъбречно заболяване и се свързват с повишената заболяемост и смъртност. PEW е състояние на намалени белтъчни и енергийни ресурси (телесни протеини и мазнини) (15). Протеинното или енергийно изчерпване може да бъде резултат от неправилна диета, докато при бъбречни заболявания се установяват състояния/синдроми, които водят до загуба на телесна маса, несвързана с намален прием на хранителни вещества. Това са неспецифични възпалителни процеси, преходни и интеркурентни катаболни заболявания, нутриентни загуби по време на диализните процедури; ендокринни нарушения [резистентност към инсулин, растежен хормон, и инсулиноподобен растежен фактор-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), хиперглюкагонемия, хиперпаратиреоидизъм] и загуба на кръв в хемодиализната система.

Baltzan and Shoker считат, че при пациенти на диализа могат да възникнат два вида недохранвания (17). Първият тип (тип 1) се асоциира с уремичния синдром сам по себе си или с фактори, свързани с уремия (като намалена физическа активност, неефективна диализна процедура, диетични ограничения и психосоциални фактори). Авторите докладват

за умерено намаляване на нивата на серумния албумин, поради по-ниския прием на протеини и енергия, предвид уремичната токсичност, като това предизвиква уремична анорексия, със съответно намаляване на протеиновия катаболизъм (20). По-изразената хипоалбуминемия, значително повишеният оксидативен стрес и повишен протеинов катаболизъм, от друга страна, характеризират другия тип недохранване (тип 2). При този вид недохранване често се срещат значителни коморбидни състояния – хронична сърдечна недостатъчност и инфекциозни усложнения, които се доказва чрез по-високи нива на CRP и противовъзпалителни цитокини. Установено е, че ниското ниво на серумен албумин е независим предиктор за обща и сърдечно-съдова смъртност при пациенти на хемодиализа (ХД) и перитонеална диализа (ПД). В редица проучвания и анализи се доказва, че нивата на серумния албумин може да са ниски, дори при видимо добре хранени пациенти на ХД. Концентрацията на серумния албумин се регулира от няколко фактора – най-вече от белтъчното недохранване, възпаление и външните загуби. Последното е важно особено при пациенти на ПД, където чрез трансперитонеалните процеси загуби на протеини могат да достигнат до 20 г/24 ч. Комбинацията от възпаление и намален прием на протеин може да доведе до значително намаляване на концентрацията на серумен албумин (13). Провъзпалителните цитокини също причиняват недохранване и сърдечно-съдови заболявания. Установено е, че умерено повишените плазмени концентрации на CRP са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания при здрави индивиди. Доказана е тясна връзката между недохранване, повишени нива на CRP и атеросклероза при пациенти на диализа. Ниските нива на нива серумния албумин са свързани с недохранване и/или възпаление и могат да повишат атерогенезата чрез повишаване на оксидативния стрес. Soejima et al, 1999, са показали, че хипоалбуминемията ускорява липидната пероксидация на еритроцитната мембрана при пациенти на ХД (23).

Както пациентите на перитонеална диализа, така и на хемодиализа имат нарушена ендотелиална вазодилатация. Образоването на NO, заедно със серумния албумин, имат ре-

лаксиращи свойства по отношение на ендотела. По този начин ниските нива на албумин могат да бъдат свързани с нарушена ендотелно-зависима вазодилатация. Kim et al, 1999, демонстрират корелации между серумен албумин, CRP и серумни маркери за ендотелната функция и доказват, че инфузията на албумин не нормализира ендотелната функция (24). Следователно техните открития категорично показват, че връзката между ниските нива на серумния албумин и ендотелната дисфункция може да бъде вторична спрямо други фактори. Kessler et al, 1999, съобщават, че при зайци, провъзпалителните медиатори инхибират образуването на зависим от ендотел хиперполяризационен фактор, който може да допринесе за ендотелна дисфункция (18).

Хипоалбуминемията и възпалението са важни предиктори за смъртността при пациенти на диализа, докато усложненията от недохранването при тях са честа причина за болестност и хоспитализации. Установено е, че недохранването представлява по-малко <5% от смъртните случаи при пациенти с ХБЗ, докато атеросклеротичното сърдечно-съдово заболяване е най-честата причина за смъртност при диализната популация. Поради тази причина е наличието на синдром, състоящ се от недохранване, възпаление и атеросклероза (malnutrition, inflammation and atherosclerosis syndrome, MIA синдром) при някои пациенти с ХБЗ (14). Възпалението е по-често при недохранени пациенти на ХД, а Ikizler et al, 2013, показват, че хранителният статус и възпалителният отговор са независими предиктори за хоспитализация при тези пациенти (18,19). Следователно повишените нива на провъзпалителни цитокини са връзката между високото разпространение на възпалението, недохранването и сърдечно-съдовите заболявания при пациентите.

Серумните нива на CRP отразяват генерирането на провъзпалителни цитокини [интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-6 (IL-6) и тумор некрозис фактор- α (TNF- α)], за които също се съобщава, че се увеличават при пациенти с ХБЗ (21). Високите нива на провъзпалителни цитокини могат да причинят загуба на мускулна маса чрез стимулиране на протеиновия катаболизъм, чрез намаляване на синтеза на албумини и инхибиране на апетита (27). Наблюдавано е също, че IL-1, TNF- α и ендотоксините мо-

гат да предизвикат катаболизъм на мускулния протеин чрез стимулиране на кетокиселинна дехидрогеназа, което води до по-голямо окисляване на аминокиселините (25,26). В резултат на това повишените плазмени нива на провъзпалителни цитокини предсказват хипоалбуминемия и смъртност при пациенти, провеждащи заместително лечение на бъбречната функция. K. Zadeh et al, 2008, съобщават, че при 331 пациенти на хемодиализа се установява значителна обратна връзка между наличния апетит и нивата на серумния CRP (12).

Visfatin е нов фактор, произвеждан от адипоцитите, чувствителен към възпаление, който също може да участва в анорексията при ХБЗ. На база на въпросника за апетит при 246 пациенти на хронична хемодиализа в Швеция високосерумният Visfatin (например над 40 нг/мл) се свързва с намален апетит и по-нисък плазмен аминокиселинен профил.

Оксидативният стрес (ОС), който се проявява при наличие на прекомерно производство на свободни радикали или ниски нива на антиоксидант, е важен кофактор, който допринася за развитието на ендотелна дисфункция и атерогенеза (28,29). Пациентите с недोхранване в G3-G4 стадий на ХБЗ имат по-ниски плазмени нива на витамин Е, което предполага недостатъчен прием на антиоксиданти, когато хранителният прием е недостатъчен. Въз основа на това може да се обсъди, че увеличаването на ОС допринася за високото разпространение на сърдечно-съдовите заболявания при недохранени пациенти с ХБЗ.

Качество на живот при пациенти с ХБЗ

Качеството на живот (QOL) е свързано с функционалната активност на пациента, неговото благополучие и общото възприемане на здравето във физически, психологически и социални аспекти. При хронични заболявания и по-конкретно при хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) съществува тясна връзка между QOL, заболяемостта и смъртността. Установено е, че пациентите с ХБЗ имат значително по-нисък QOL в сравнение със здрави, което е по-ясно изразено в преддиализния стадий (стадии в G-4 и G-5). Съществено значение има и възрастта на болните, особено при тези в напреднала и старческа възраст.

В своята публикация Maria C. Cruz et al, 2011, докладват, че качеството на живот е занижено във всички стадии на хроничното бъбречно заболяване (22). Недохранените пациенти имат значително по-ниско ниво на физическо функциониране в сравнение с добре рехабилитираните пациенти. Това показва, че недохранването в началните стадии на ХБЗ води до понижена възможност за изпълняване на ежедневните физически дейности, като например да се погрижат за личната си хигиена, ходене и гъвкавост. Симптомите и тежестта на бъбречните заболявания са статистически и/или клинично по-ясно изразени при недохранени пациенти, което показва и влошеното им качество на живот QOL. Пациентите с малнутриция съобщават за по-голямото влияние на уремични симптоми, като – мускулна слабост и болка, главоболие, спазми, сърбеж на кожата, задух, замаяност, липса на апетит, прекомерна жажда, изтръпване на крайниците, проблеми с паметта, замъглено зрение, гадене и др. Установяват се социодемографски, клинични и лабораторни рискови фактори при диализната популация (образователно ниво, пол, индивидуален доход, професионална активност, възраст, нива на хемоглобин, серумни нива на фосфор, диабет и съпътстващи заболявания), които също биха допринесли за променения QOL. Трудно и бавно се повлияват във времето някои от променливите величини (напр. възраст, пол, етническа принадлежност). Необходимо е да се положат усилия за намаляване влиянието на онези фактори, които могат да въздействат върху статуса за по-добра кондиция на пациентите, като например повлияване на анемията (повишаване на нивата на хемоглобин) и адекватно лечение на съпътстващите заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както хранителният статус, така и възпалителният отговор са независими предиктори, водещи до повишен брой хоспитализации на пациенти с ХБЗ в болнични заведения. Стойностите на CRP, серумен албумин, преалбумин и останалите биомаркери са надеждни и важни показатели за прогнозиране на предстоящата заболяемост. Смъртността и заболяемостта при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) са високи. Според

проучванията, направени до момента в Съединените щати, продължителността на живота на болни с ESRD е с 20 до 25 години по-малка от нормалната за населението на САЩ при възрастова група над 45 години. При пациенти с ХБЗ ясно се показва връзката между недохранването, възпалението и качеството на живот. Осигуряването на добър хранителен статус и адекватност на лечението може да доведе до подобряване или поддържане на добро му качество. Чрез индивидуализирана, своевременна и подходяща терапия, както и осъществяване превенция на симптомите, предизвикани от редуцираната бъбречна функция се забавя значително хода на болестта. Добрата профилактика и ранната диагностика при тези пациенти са в основата за предотвратяване на прогресията, усложненията и неблагоприятния изход на хроничните бъбречни заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доц. д-р А. Кундурджиев, д.м., Биомаркери при кардиоренален синдром, Кардиоренален синдром, София 2019г, Стр. 100-117.
2. Arend Bökenkamp, Michael Domanetzki, Raymund Zinck, Gerhard Schumann, Dennis Byrd, Johannes Brodehl, Cystatin C Serum Concentrations Underestimate Glomerular Filtration Rate in Renal Transplant Recipients, *Clinical Chemistry*, Volume 45, Issue 10, 1 October 1999, Pages 1866–1868, <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.10.1866>, Published: 23 January 2020
3. D. Bolignano, G. Coppolino, A. Romeo, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*, 24 (2009), pp. 3398-3403
4. D. Fliser, F. Kronenberg, J.T. Kielstein, et al, Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study, *J Am Soc Nephrol*, 16 (2005), pp. 2456-2461
5. E. Randers, E.J. Erlandsen, Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review, *Clin Chem Lab Med*, 37 (1999), pp. 389-395
6. D. Bolignano, G. Coppolino, S. Campo, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients, *Nephrol Dial Transplant*, 23 (2008), pp. 414-416
7. Olivier Devuyst, Eric Olinger, Luca Rampoldi, Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders *Nature Reviews Nephrology*, volume 13, pages 525–544 (2017)
8. Steubl, Dominik MD, Block Matthias PhD, Herbst Victor PhD; Nockher Wolfgang Andreas MD, Schlumberger Wolfgang PhD, Kemmer Stephan MD, Bachmann Quirin MD, Angermann Susanne MD, Wen Ming MD, Heemann Uwe MD, Renders Lutz MD, Garimella Pranav S. MD, MPHd; Scherberich, Jürgen MD, Urinary uromodulin independently predicts end-stage renal disease and rapid kidney function decline in a cohort of chronic kidney disease patients, *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar; 95(10).
9. Dominik Steubl, Matthias Block, Victor Herbst, Wolfgang Andreas Nockher, Wolfgang Schlumberger, Robin Satanovskij, Susanne Angermann, Anna-Lena Hasenau, Lynne Stecher, Uwe Heemann, Lutz Renders, and Jürgen Scherberich, Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients, *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar; 95(10)
10. Li Lv, Jinwei Wang, Bixia Gao, Liang Wu, Fang Wang, Zhao Cui, Kevin He, Luxia Zhang, Min Chen, Ming-Hui Zhao, Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease, *Journal of Translational Medicine* volume 16, Article number: 316 (2018)
11. Angela Yee-Moon Wang and Kar-Neng Lai, Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease, *JASN* September 2008, 19 (9) 1643-1652; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010012>
12. D Fouque, K Kalantar-Zadeh, J Kopple, N Cano, P Chauveau, L Cuppari, H Franch, G Guarnieri, TA Ikizler, G Kaysen, B Lindholm, Z Massy, W Mitch, E Pineda, P Stenvinkel, A Trevinho-Becerra and C Wanner, A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease; *Kidney Int.* 2008 Aug; 74(3):393.
13. Manisha Sahay, Rakesh Sahay, Manash P. Baruah, Andhra Pradesh, Andhra Pradesh, Nutrition in chronic kidney disease, *Journal of medical nutrition and nutraceuticals*, Year: 2014, Vol. 3, Issue, 1, Page: 11-18
14. Peter Stenvinkel, Olof Heimbürger, Bengt Lindholm, George A. Kaysen, Jonas Bergström, Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome), *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 15, Issue 7, July 2000, Pages 953–960
15. P, Popp R, Busse R, Schini-Kerth VB. Proinflammatory mediators chronically downregulate the formation of the endothelium-derived hyperpolarizing factor in arteries via a nitric oxide/cyclic GMP-dependent mechanism. *Circulation*, 1999; 99:1878–1884
16. Juan Jesus Carrero, PhD, Peter Stenvinkel, MD, PhD, Lilian Cuppari, PhD, T. Alp Ikizler, MD, PhD, Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, PhD, George Kaysen, MD, PhD, William E. Mitch, MD, PhD, S. Russ Price, PhD, Christoph Wanner, MD, PhD, Angela Y. M. Wang, MD, PhD, Pieter ter Wee, MD, PhD and Harold A. Franch, MD, Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), *Journal of renal nutrition*, March 2013, Vol. 23, Issue 2, Pages 77-90
17. Baltzan MA, Shoker AS. Malnutrition and dialysis (letter). *Kidney Int*, 1998; 53:999

18. T. Alp Ikizler, Rebecca L. Wingard, Janice Harvell, Yu Shyr, Raymond M. Hakim, Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study, *Kidney International*, Volume 55, Issue 5, May 1999, Pages 1945-1951
19. B. Payson Oberg, Elizabeth MCmenamin, F. Lee Lucas, Elleen MCmonagle, Jason Morrow, T. Alp Ikizler, and Jonathan Himmelfarb, Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease Maine Medical Center, Portland, Maine; Maine Medical Center Research Institute, Scarborough, Maine; and Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, *Kidney Int.* 2004 Mar;65 (3):1009-16.
20. Denis Fouque, Solenne Pelletier, Denise Mafra and Philippe Chauveau, Nutrition and chronic kidney disease, *Kidney Int.* 2011 Aug;80(4):348-57
21. Alma Muslimovic, Senija Rasic, Denijal Tulumovic, enad Hasanspahic and Damir Rebic, Inflammatory Markers and Procoagulants in Chronic Renal Disease Stages 1-4, *Med Arch.* 2015 Oct; 69(5): 307–310.
22. Maria Carolina Cruz, I Carolina Andrade, I Milton Urrutia, I Sergio Draibe, I Luiz Antonio Nogueira-Martins, I Ricardo de Castro Cintra Sesso, Quality of life in patients with chronic kidney disease, *Clinics* vol.66 no.6 São Paulo 2011
23. Soejima A, Matsuzawa N, Miyake N et al. Hypoalbuminemia accelerates erythrocyte membrane lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;51: 92–97
24. Kim SB, Chi HS, Park JS, Hong CD, Yang WS. Effect of increasing serum albumin on plasma D-dimer, von Willebrand factor, and platelet aggregation in CAPD patients. *Am J Kidney Dis*, 1999; 33:312 – 317
25. Katrina Louise Campbell, Susan Ash, Judith Dorothea Bauer, The impact of nutrition intervention on quality of life in pre-dialysis chronic kidney disease patients, *Clinical Nutrition*, Vol. 27, Issue 4, August 2008, Pages 537-544
26. Robert G. Fassett^{1,2,3}, Sree K. Venuthurupalli, Glenda C. Gobe, Jeff S. Coombes, Matthew A. Cooper and Wendy E. Hoy Biomarkers in chronic kidney disease: a review, *Kidney international*, October 2, 2011, Vol 80, Issue 8, Pages 806-821
27. Robert G. Fassett, Sree K. Venuthurupalli, Glenda C. Gobe, Jeff S. Coombes, Matthew A. Cooper and Wendy E. Hoy, Biomarkers in chronic kidney disease: a review, *Kidney International*, Volume 80, Issue 8, Pages 806–821, October 2, 2011
28. Vandana Menon, Tom Greene, Xuelei Wang, Arema A. Pereira, Santica M. Marcovina, Gerald J. Beck, John W. Kusek, Alan J. Collins, Andrew S. Levey, and Mark J. Sarnak, C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney diseases, *Kidney international*, August 2005, Volume 68, Issue 2, Pages 766–772
29. Jacek Rysz, Anna Gluba-Brzózka, Beata Franczyk, Zbigniew Jabłonowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome, *International Journal of Molecular Sciences*, Int J Mol Sci. 2017 Aug; 18(8)

Адрес за кореспонденция:

Светла Стайкова
Клиника по нефрология и диализа
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Хр. Смирненски“ 1
e-mail: Svetla.Staykova@mu-varna.bg