

КАРДИОВАСКУЛАРНЕ БОЛЕСТИ КОД ОСОБА С ХРОНИЧНИМ БОЛЕСТИМА БУБРЕГА

Нада ДИМКОВИЋ

Центар за бубрежне болести и метаболичке поремећаје „Проф. др Василије Јовановић”,
Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Све се чешће указује на то да је ризик од кардиоваскуларних болести значајно већи код особа с обољењима бубрега него у општој популацији и да је ризик од смртности услед кардиоваскуларних болести код њих већи од ризика од почињања лечења дијализом. Слабост срца је важан налаз код особа које болују од болести бубрега, а може се открити још пре фазе отказивања рада бубрега; она је 10-30 пута чешћа код болесника на дијализи него у општој популацији. Хипертрофија леве коморе се јавља код 75-80% болесника и повезана је с настанком слабости срца, аритмијама у коморама, инфарктом миокарда с неповољним исходом, дилатацијом аортног лука и можданом ударом. Ишемијска болест срца је обично последица одмакле коронарне болести, али код 27% болесника на хемодијализи симптоми могу настати и без атеросклеротске болести. Код болесника који се лече дијализом ангинозни симптоми су могући и без сужења коронарних артерија, а чешћа је и окултна (тиха) исхемија миокарда. Хипертензија се бележи код 80-85% болесника, а њена преваленција се линеарно повећава са смањењем нивоа гломерулске филтрације. Чести су: изолована систолна хипертензија, повишен пулсни притисак и изостанак ноћног смањења крвног притиска. Болесници на дијализи су склони калцификацијама и медије и интима услед неравнотеже промотера и инхибитора калцификација. Засада не постоје подаци који би потврдили ризик појединог дијализног третмана за повећање кардиоваскуларног морталитета и морбидитета. Имајући у виду бројност традиционалних и фактора ризика специфичних за уремију, од кључног је значаја спречити настанак кардиоваскуларних болести код особа с хроничним обољењима бубрега.

Кључне речи: болесници с хроничним болестима бубрега; кардиоваскуларне болести; фактори ризика; хемодијализа; перитонеумска дијализа

УВОД

Све се чешће указује на то да је ризик од кардиоваскуларних болести значајно већи код особа с обољењима бубрега него у општој популацији [1-3]. Такође, хронична болест бубрега негативно утиче на прогнозу код кардиоваскуларних болести: повећава смртност после акутног коронарног синдрома [4, 5] и перкутане интервенције с уградњом стента или без њега [6, 7]. Зато је ризик од смртног исхода од кардиоваскуларних болести много већи од ризика започињања неког од метода за замену функције бубрега.

У двогодишњој студији изведеној у Сједињеним Америчким Државама која је обухватила више од милион болесника учесталост започињања дијализе била је 1,6 (испитаници с хроничном болешћу бубрега), односно 3,4 (испитаници с хроничном болешћу бубрега и дијабетесом) на 100 болесничких година. Такође, учесталост атеросклеротске васкуларне болести за наведене популације била је 33,7 и 49,1, а учесталост смртности 17,7 и 19,9 на 100 болесничких година [8]. Анализом старије популације са дијабетесом и слабешћу бубрега (око 12.000) установљено је да је трогодишњи морталитет директно зависио од стадијума болести бубрега; био је 6%, 10%, 20% и 30% за болеснике у другом, трећем, четвртном и петом стадијуму болести у односу на 5% испитаника с нормалном функцијом бубрега [9]. Сви наведени подаци показују да болесници с хроничним обољењима бубрега много чешће болују од атеросклерозе и слабости срца, а

да је кардиоваскуларна смртност чешћа него потреба за почињањем лечења дијализама.

Међу бројним факторима ризика за оболевање од кардиоваскуларних болести особа које већ болују од болести бубрега (о којима ће бити речи), хроничној слабости бубрега припада посебно место. Уочено је да је гломерулска филтрација вредности 15-60 $ml/min/1,73 m^2$ независан фактор ризика исхода инфаркта миокарда, фаталне коронарне артеријске болести, можданог удара и смрти [10]. Студија која је анализирала смртност од кардиоваскуларних болести показала је да је она 4,1 на 1.000 болесничких година за особе с клиренсом већим од 90 ml у минути, а чак 20,5 на 1.000 болесничких година за оне с клиренсом мањим од 70 ml у минути, при чему је ова вредност клиренса носила значајно виши релативни ризик од смрти од кардиоваскуларних болести (1,7, 95% CI 1,3-2,1) [4]. Протеинурија је била независно удружена с ризиком од кардиоваскуларних догађаја (RR 1,3) [11] и директно је утицала на смртност болесника. Утврђено је да је протеинурија мања од 30 mg/dl била праћена са 6,2 смртна исхода на 1.000 болесничких година, док је за вредност протеинурије веће од 300 mg/dl смртност била 37,2 на 1.000 болесничких година.

Како је ниво цистатина C_u у плазми осетљивији показатељ функције бубрега него вредност креатинина, испитивана је његова повезаност с кардиоваскуларним оболевањем и смртношћу. Уочено је да је повећање вредности цистатина C_u удружено с већом кардиоваскуларном и некардиоваскуларном смртношћу,

а посебно са цереброваскуларном болешћу [12]. Иако се вредности цистатина С не одређују рутински у клиничкој пракси, он свакако представља веома важан показатељ ризика од оболевања од кардиоваскуларних болести.

ОБОЛЕВАЊЕ ОД КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ У ТЕРМИНАЛНОЈ ФАЗИ ОТКАЗИВАЊА РАДА БУБРЕГА

Велики број болесника на дијализи има установљене промене на кардиоваскуларном систему. Наши подаци показују да је нормалан ЕКГ налаз забележен код 9,56% болесника, а нормалан ултразвучни налаз на срцу код 15,6% болесника [13]. Ангина пекторис се јавља код око 20% болесника, акутни инфаркт миокарда и мождани удар је прележало око 10% болесника, док се инсуфицијенција срца бележи код 35,6% болесника [13]. Бројност кардиоваскуларног коморбидитета разлог је честог болничког лечења (29% болесника на дијализи се смешта у болницу ради лечења услед кардиоваскуларних болести) [14]. Поред тога, ултразвучним прегледом (одређивање дебљине интима медије и попречног пресека интима медије) открива се значајан проценат болесника с преклиничким знацима атеросклерозе [15].

Слабост срца

Слабост срца је важан налаз код особа које болују од обољења бубрега, а може се открити још пре фазе отказивања бубрега [16]. Јавља се код око 40% од више од 4.000 тзв. инцидентних болесника [17], док се код 25% особа које нису боловале од слабости срца она развија ритмом од 7% годишње [18]. Опсервационе студије су показале да је слабост срца 10-30 пута чешћа код болесника на дијализи него у општој популацији, при чему су једнако оштећене и систолна и дијастолна функција [17, 19, 20]. За новонасталу слабост срца од највећег значаја су: хипертензија, старија животна доб и исхемијска болест срца [18]. Поред тога, директна улога уремијског миљеа у процесу оштећења срца доприноси настанку дифузне фиброзе миокарда и смањењу фосфокреатина уремијског срца [21]. Уочено је да је увећање леве коморе било најизраженије током прве године од почетка лечења дијализама [22]. У овом процесу значајну улогу може имати секундарни хиперпаратиреоидизам [23]. Наши подаци су у сагласности с наведеним: болесници с хиперпаратиреоидизмом имају лошије кардиоваскуларне параметре, укључујући ејекциону фракцију, хипертрофију и дилатацију леве коморе, склерозу аортног ушћа и неповољнији тест оптерећења [24]. Влада мишљење да се фиброза миокарда и слабост срца која се погоршава могу успорити применом ACE инхибитора [25].

И систолна и дијастолна дисфункција могу довести до клинички очигледне слабости срца чак иако болесник има идеалну телесну тежину. Слаб миокард је узрок смањене функционалне резерве, услед чега је болесник осетљивији на епизоде хипотензије који се јављају током хемодијализе. Болесници код којих је дијагностикована смањена коморска функција морају се испитати на постојање: исхемијске болести срца, валвулне мане (нарочито аортну стенозу), тзв. *high-output* слабости срца услед васкуларног шанга за хемодијализу, анемије, недостатка карнитина и Фабријеве болести.

Хипертрофија леве коморе

Хипертрофија леве коморе је чест налаз код болесника који се лече дијализама, а њена инциденција је 75-80% [26]. Наши подаци су нешто повољнији и, у зависност од времена испитивања, инциденција је између 20% и 36% [13]. Напредовањем болести бубрега – од нормалне функције до коначног отказивања бубрега – запажа се повећање учесталости хипертрофије леве коморе од 40% до 80%. Хипертрофија леве коморе се обично дијагностикује ехокардиографски, уз универзално важеће критеријуме (индекс масе леве коморе већи од 134 g/m^2 телесне површине за мушкарце, односно већи од 110 g/m^2 телесне површине за жене). Као и у општој популацији, хипертрофија леве коморе код особа с обољењима бубрега је значајан налаз јер је повезана са чешћим јављањем слабости срца, коморских аритмија, инфаркта миокарда с неповољним исходом, дилатацијом аортног лука и можданим ударом. Хипертрофија леве коморе је такође значајан фактор ризика кардиоваскуларног морбидитета и морталитета; међу болесницима који болују од хипертрофије леве коморе, око две трећине умре од слабости срца или нагле смрти, док само једна трећина умре услед других обољења [27]. Према нашим подацима, хипертрофија леве коморе такође носи висок ризик ($RR\ 2,3$) од срчане смрти заједно с асимптоматским перикардним изливом, систолном и дијастолном дисфункцијом и слабошћу срца [28]. Повишене вредности можданог натриуретског пептида у хипертрофији леве коморе истовремено представљају и неповољан прогностички знак, иако њихова тачна улога у кардиоваскуларном исходу није у потпуности јасна [29].

Поред повећане масе леве коморе, значајан је и њен облик (геометрија). Тако је у једној студији показано да је дилатација леве коморе уз нормалну систолну функцију, велику запремину (већу од 120 ml/m^2) и смањен однос масе и запремине (мањи од $1,8 \text{ ml/m}^2$) била удружена са касним морталитетом [30]. Хипертензија (нарочито систолна) и старосна доб су најзначајнији фактори ризика за настанак хипертрофије леве коморе, али и хронични вишак течности, анемија, а могуће и васкуларни шанг.

Исхемијска болест срца

Исхемијска болест срца је обично последица одмакле коронарне болести, али код 27% болесника на хемодијализи симптоми могу настати и без атеросклеротске болести (Схема 1) [31]. То се, пре свега, односи на хипертензију, дијабетес, депозите *C/P*. Праву инциденцију коронарне болести код особа које се лече дијализама тешко је одредити. На основу података *Wave II*, које су објавили *USRDS*, инциденција акутног коронарног синдрома је била 2,9% годишње међу 3.374 инцидентна болесника на дијализи која су надгледана око две године [32]. Према подацима студије *HEMO*, 40% болесника на почетку испитивања је боловало од исхемијске болести срца. Током надгледања (у просеку 2,8 година) ангина и акутни инфаркт миокарда су били узрок болничког лечења 43% болесника, а исхемијска болест срца 6% испитаника [33]. У САД је у периоду 1998–2000. године смртност болесника који се лече дијализама била 23,6% годишње, с тим да се од тог броја 45% смртних случајева догодило услед обољења срца, укључујући акутни инфаркт миокарда и наглу смрт. Осим коронарне болести, наглој срчаној смрти доприносе и дисфункција миокарда, поремећај течности и електролита, али и други фактори.

Посебну групу болесника чине особе са симптомима ангине, али без сужења коронарних артерија. Обично су то млађи болесници с хипертрофијом леве коморе [34]. Код болесника на дијализи често се јавља и окултна или тиха исхемија миокарда. У једној јапанској студији окултна коронарна болест (на почетку лечења дијализом) забележена је код 53% болесника на основу ангиографског налаза [35]. Тиха исхемија представља посебан проблем јер је тесно повезана с инфарктом миокарда, аритмијама и наглом смрћу. У настанку исхемијске болести срца, као и у

другим кардиоваскуларним компликацијама, значајну улогу имају општи и фактори ризика специфични за уремију. Треба поменути да проблем у дијагностиковању ствара и поузданост серолошких показатеља. Наиме, код болесника с уремијом нису ретки лажно позитивни налази креатин-киназе и тропонина. Приступ у лечењу ове специфичне популације се много разликује од лечења опште популације. Реваскуларизација миокарда се у Центру за бубрежне болести и метаболичке поремећаје „Проф. др Василије Јовановић“ Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду успешно обавља још од 1985. године, а преживљавање болесника после операције је 83% [36].

Хипертензија

Хипертензија се јавља код 80–85% болесника с хроничном слабошћу бубрега, а њена преваленција се линеарно повећава са смањењем нивоа гломерулске филтрације [37]. На основу података студије *MDRD*, смањењем гломерулске филтрације са 85 *ml* у минути на 15 *ml* у минути, преваленција хипертензије се повећава са 65% на 95% [37]. У настанку хипертензије код болесника с хроничном слабошћу бубрега значајну улогу имају следећи фактори: ретенција натријума чак и када је мањег степена и није праћена едемима; појачана активност система ренин–ангиотензин–алдостерон, највероватније услед регионалне исхемије изазване ожиљавањем; појачана симпатичка активност [38]; секундарни хиперпаратиреоидизам услед повећања нивоа унутарћелијског калцијума са следственом вазоконстрикцијом [39]; смањена синтеза вазодилаторног азот-оксида [40]; примењено лечење агенсима стимулације еритропоезе, нарочито уколико се не прате водичи (смернице).

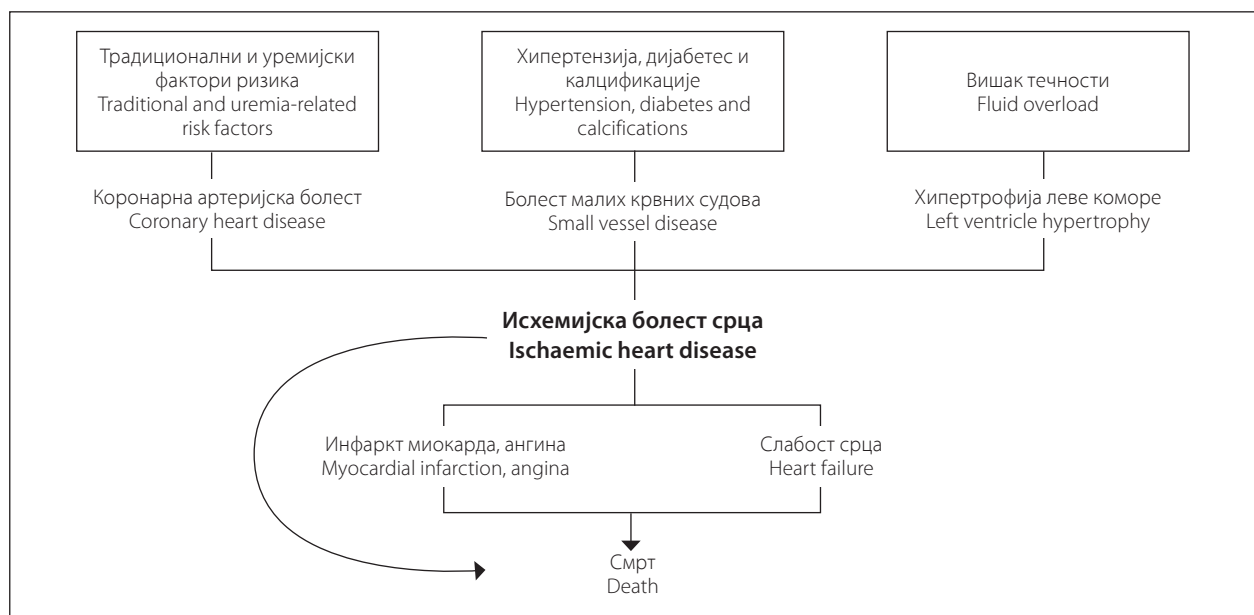


СХЕМА 1. Настанак исхемијске болести срца код болесника с уремијом.
SCHEME 1. Pathogenesis of ischaemic heart disease in patients with uremia.

Посебну специфичност хипертензије код особа с обољењима бубрега чине два обележја: једно је да се код њих чешће јављају повишен пулсни притисак и изолована систолна хипертензија [41], а друго да код ових болесника изостаје физиолошко смањење крвног притиска током ноћи, што је важан фактор ризика хипертензивних компликација [42]. Такође, код болесника с обољењима бубрега код којих је крвни притисак нормалан вредности су чешће на горњој граници него код опште популације. То може бити разлог задебљања леве коморе, што се уочава и на ехокардиограму [43]. Током лечења хипертензије код болесника с одмаклом слабошћу бубрега треба на уму имати њихову склоност ка хиперкалемији [44].

Кардиоваскуларне калцификације

Висока смртност болесника на дијализи је углавном последица високе стопе смртности од кардиоваскуларних обољења, а значајан проценат припада дифузним кардиоваскуларним калцификацијама, које се бележе и код веома младих људи који се лече дијализама [45]. Изгледа да су болесници на дијализи склони калцификацијама и медије и интима с локализацијом у пределу коронарних и илијакофеморалних артерија и у пределу аорте. Локализација калцијумских депозита одређује и последице: калцификације медије воде очвршћивању артеријског стабла, повећаној брзини пулсног таласа, повишеном пулсном притиску и хипертрофији леве коморе са свим њеним последицама. С друге стране, калцификације интима су удружене с атеросклерозним плаковима и инфарктом миокарда, као и тромботичким компликацијама. Наши подаци откривају да се валвулне калцификације могу јавити код 37,7% болесника на хемодијализи, међу којима су најчешће аортне и митралне валвуле [46]. Када је реч о васкуларном стаблу, ултразвуком се уочавају калцификације и интима и медије заједничке каротидне артерије код 87% болесника; на рендгенским снимцима калцификације периферних артерија се уочавају код 60% болесника [47].

Као најчешћи узрок кардиоваскуларних калцификација помињу се поремећен метаболизам минерала, повишен или снижен ниво паратхормона и примена метаболита витамина Д. Међутим, данас се зна да су калцификације веома сложен механизам и последица неравнотеже између промотера и инхибитора калцификације (Табела 1). Идеја о постојању васкуларних калцификација није нова; пре око 30 година описане су висцералне калцификације код 79% болесника који се лече дијализама [48]. Приказ више од 30 студија у периоду од 20 година указује на то да су старост, трајање дијализне терапије и дислипидемија били најчешћи узроци калцификација [48]. Данас се зна да је та листа много дужа, а сам процес веома сложен.

ТАБЕЛА 1. Најважнији промотери и инхибитори васкуларних калцификација.

TABLE 1. The most relevant promoters and inhibitors of vascular calcification.

Промотери калцификација Promoters of calcification	Старост болесника Age of patients
	Трајање лечења дијализама Dialysis duration
	Вредност фосфата и калцијум-фосфорних творевина у плазми Plasma P and Ca/P
	Лечење витамином D ₃ Vitamin D ₃ therapy
	Дијабетес и AGEs Diabetes and AGEs
	Повишен ниво фибриногена и CRP Elevated fibrinogen and CRP
	Низак ниво албумина у плазми Low plasma albumin
	Инфламаторни цитокини Inflammatory cytokines
	Модификовани LDL-холестерол Modified LDL-cholesterol
	Хиперхомоцистеинемиа Hyperhomocysteinaemia
	Естроген Estrogen
	Лептин Leptin
	Генетски фактори Genetic factors
	Инхибитори калцификација Inhibitors of calcification
HDL-холестерол HDL-cholesterol	
Протеин налик паратхормону Parathormone-like protein	
Остеопротегерин Osteoprotegerin	
Остеопонтин Osteopontin	
BMP-7	
Неоргански пирофосфат Inorganic pyrophosphate	
Матрикс GLA протеина Matrix GLA protein	
Фетуин-А Fetuin-A	

ФАКТОРИ РИЗИКА ОД ОБОЛЕВАЊА ОД КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ КОД ОСОБА С ХРОНИЧНИМ ОБОЉЕЊИМА БУБРЕГА

У настанку кардиоваскуларних компликација улогу имају разни фактори, који се деле на традиционалне и факторе специфичне за уремију (Табела 2). Имајући у виду бројност фактора ризика, особе с хроничним обољењима бубрега се сврставају у популацију која носи највећи ризик од оболевања од кардиоваскуларних болести. Ова чињеница пред лекаре ставља задатак ране превенције, много пре коначног отказивања рада бубрега, ради очувања кардиоваскуларног система и смањења кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

ТАБЕЛА 2. Најважнији фактори ризика у настанку кардиоваскуларних болести код особа с хроничном слабошћу бубрега.

TABLE 2. The most relevant risk factor for cardiovascular diseases in patient with chronic renal failure.

Некоректибилни фактори ризика Uncorrectible risk factors	Старост болесника Age of patients
	Пол болесника Gender of patients
	Генска основа Genetics
	Дијабетес Diabetes
Традиционални, коректибилни фактори ризика Traditional, correctible risk factors	Хипертензија Hypertension
	Дислипидемија Dyslipidaemia
	Пушење Smoking
	Прекомерна телесна тежина Overweight
	Менопауза Menopause
	Смањена физичка активност Inactivity
Фактори ризика специфични за уремију Uremia-specific risk factors	Ниво гломерулске филтрације Glomerular filtration level
	Анемија Anaemia,
	Хиперпаратиреоидизам Hyperparathyroidism
	CRP CRP
	Хиперфосфатемија Hyperphosphataemia
	Ниво калцијума и фосфора Calcium and phosphor level
	Хиперхомоцистеинемија? Hyperhomocysteinaemia?

Значај метода дијализе у оболевању од кардиоваскуларних болести

И поред значаја одређивања привилегије метода дијализе у смислу ризика од оболевања од кардиоваскуларних болести, засад нема валидних и рандомизираних студија на основу којих би се могли донети поуздани закључци. Када је реч о настанку кардиоваскуларних болести *de novo*, аутори углавном нису нашли разлике у испољавању укупних обољења срца, хипертрофије леве коморе и коронарне артеријске болести између болесника лечених хемодијализом и болесника лечених перитонеумском дијализом [49, 50, 51]. Неки подаци показују да је преживљавање особа које не болују од кардиоваскуларних болести на почетку дијализе повољније код оних који се лече перитонеумском дијализом, али после неколико година ова „повољност” нестаје [52]. Подаци о исходу болесника без коморбидитета (*USRDS*) показали су да је преживљавање било лошије код особа на хемодијализи које пате или не пате од дијабетеса, осим за старе болеснике са дијабетесом, који су имали неповољнији исход на перитонеумској дијализи [53]. Када је у питању мождани удар, чини се да су болесници

на хемодијализи и перитонеумској дијализи под подједнаким ризиком [54, 55], с тим што код болесника на хемодијализи чешће настаје мождано крварење, а код болесника на перитонеумској дијализи исхемија. Када је реч о преклиничкој атеросклерози, наши подаци показују да је она чешћа код болесника на перитонеумској дијализи и да ови болесници имају неповољније факторе ризика за њен настанак: средњи артеријски притисак, ниво албумина, триглицерида, *LDL* и *VLDL* холестерола [56].

Улогу метода дијализе на погоршање постојеће кардиоваскуларне болести испитивало је неколико студија. Резултати студије *DOPPS* [57] показују да је контрола кардиоваскуларних ризика код болесника на дијализи недовољна (примена статина, аспирина и бета-блокатора). Код болесника на перитонеумској дијализи утврђен је нижи скор калцификација него код болесника на хемодијализи. Подаци Ганеша (*Ganesh*) и сарадника [58] и Стака (*Stack*) и сарадника [59] показују лошију прогнозу болесника с коронарном артеријском болешћу и хроничном слабошћу срца уколико се лече перитонеумском дијализом. Ови подаци о болесницима у Америци се тешко могу применити и на остале регионе света ако се има у виду доста предрасуда током израде ових радова. На почетку лечења перитонеумска дијализа омогућава бољу контролу течности и крвног притиска [60], али се та предност губи у функцији времена с погоршањем резидуалне функције бубрега [61]. С друге стране, артериовенске фистуле код болесника на хемодијализи се описују као фактор ризика слабости срца [62].

ЗАКЉУЧАК

Засад не постоји довољно валидних података који пореде кардиоваскуларне ризике код болесника на перитонеумској дијализи и хемодијализи. Проблем тумачења резултата објављених истраживања лежи у чињеници да се испитиване популације значајно разликују од региона до региона. Такође, све указује на то да метод дијализе није довољан податак *per se* већ како се она изводи: тзв. *low-flux* према *high-flux* хемодијализа, хемодифилтрација, хемодијафилтрација, трајање и учесталост дијализног третмана, пуфер и осмотско средство, величина дијализног центра и искуство његовог особља. Рани настанак кардиоваскуларних болести, њихово брзо напредовање и бројност фактора ризика (од којих се многи могу кориговати) указују на потребу благовремене превенције током настанка и напредовања хроничне болести бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. 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. *Circulation* 2003; 108:2154.
2. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167-74.
 3. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3233-8.
 4. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745-53.
 5. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Vittinghoff E, Lin F. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? *Am J Kidney Dis* 2004; 43:37-44.
 6. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137:563-70.
 7. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1113-9.
 8. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:489-95.
 9. Patel UD, Young EW, Ojo AO, Hayward RA. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:406-14.
 10. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307-15.
 11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
 12. Seliger SL, Longstreth WT Jr, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3721-7.
 13. Marković N, Dimković N, Brajović M, et al. Faktori rizika i kardiovaskularno obojevanje kod bolesnika lečenih hroničnim hemodijalizama. *Zvezdara Clinic Proceedings* 2004; 5:7-9.
 14. Čučković Č, Maslarević V, Popović G, Dimković N. Vodeći uzroci hospitalizacija bolesnika na hroničnoj hemodijalizi. Prvi kongres Udruženja nefrologa Srbije i Crne Gore, 28-30 Septembra 2006, Novi Sad. Zbornik sažetaka, p: 231.
 15. Tirmenštajn-Janković B, Dimković N. C-reactive protein as an independent risk factor for carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Med Pregl* 2005; 58(3-4):127-35.
 16. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:591-600.
 17. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:992-1000.
 18. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47:884-90.
 19. U.S. Renal Data System: USRDS 2005 annual data report. The National Institutes of Health, 2005. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 1):S1.
 20. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:214-34.
 21. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG. Impairment of cardiac function energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 1993; 92:2934-40.
 22. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:1720-5.
 23. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role for parathyroid hormone in the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814-9.
 24. Dimković N, Popović J, Čučković Č, et al. Treatment of anemia with intravenous iron in patients with end-stage renal failure being on hemodialysis. XXVI Congress of the EDTA, Madrid, Spain 1999, Abstract Book: 222.
 25. Mall G, Rambansek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33:804-11.
 26. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005; 67:217-26.
 27. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1829-34.
 28. Marković N, Dimković N, Zdravković M, Paunić Z, Radojčić Z. Asymptomatic pericardial effusion as risk factor for sudden cardiac death in the end stage renal disease patients on regular hemodialysis - 2 years follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001; 16(6):A149.
 29. Joffy S, Rosner MH. Natriuretic peptides in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1-10.
 30. Foley R, Parfrey P, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2024-31.
 31. Rostand RG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis ischaemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25:653-9.
 32. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Abbott KC. Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States. *Kidney Int* 2002; 62:1799-805.
 33. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO study. *Kidney Int* 2004; 65:2380-9.
 34. Herzog CA. How to manage the renal patients with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2556-72.
 35. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: An angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1141-8.
 36. Jovanović D, Vučinić M, Dimković N, Radovanović Lj. Cardiovascular surgery, renal failure and peritoneal dialysis. 10th Danube Symposium of Nephrology, Budapest, 1991; p.31.
 37. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:811-21.
 38. Neumann J, Ligtnerberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65:1568-76.
 39. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43:700-5.
 40. Passauer J, Pistrosch F, Bussemaker E, Lassig G, Herbrig K, Gross P. Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:959-65.
 41. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20:10-9.
 42. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4:20-26.
 43. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50:1321-6.
 44. Dimković N, Đorđević T, Popović J, et al. Hiperkalemija kod bolesnika s hipertenzijom koji se leče hemodijalizom tokom primene enalapрила i fozinopрила. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(1-2):44-8.
 45. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
 46. Marković N, Dimković N, Damjanović T, et al. Ehokardiografska procena valvularnih kalcifikacija kod bolesnika na hemodijalizi. Drugi simpozijum iz kardionefrologije, Vrnjačka Banja, 2005; .p.53-57.
 47. Damjanović T, Marković N, Djorović S, Djordjević T, Dimković N. Vaskularne kalcifikacije kod bolesnika sa terminalnom uremijom na hroničnom programu hemodijalize. Drugi simpozijum iz kardionefrologije, Vrnjačka Banja, 2005; p.58-62.
 48. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004; 17:205-15.
 49. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and development of

- cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2411-7.
50. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:267-76.
 51. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1267-77.
 52. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:116-25.
 53. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66:2389-401.
 54. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44:1086-90.
 55. Mattana J, Effiong C, Gooneratne R, Sighal PC. Risk of fatal cerebrovascular accident in patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1342-7.
 56. Damjanović T, Dimković N. Dijaliza kao faktor rizika za nastanak ateroskleroze. *Med Pregl* 2003; (1-2):17-21.
 57. Pisoni RL, Greenwood RN. Selected lessons learned from the Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (DOPPS). *Contrib Nephrol* 2005; 149:58-68.
 58. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:415-24.
 59. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Marthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003; 64:1071-9.
 60. Lameire N. Cardiovascular risk factors and blood pressure control in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13(Suppl 2):S394-S395.
 61. Menon M, Naimark D, Bargman J, Vas S, Oreopoulos D. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2207-13.
 62. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, Krivitski N, Lindsay RM. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:E17-E21.

CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASES

Nada DIMKOVIĆ

Center for Renal Diseases and Metabolic Disorders "Prof. dr Vasilije Jovanović",
Zvezdara University Medical Centre, Belgrade

ABSTRACT

The risk of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease appears to be far greater than in the general population and the risk of cardiovascular death is much higher than the risk of eventually requiring renal replacement therapy. Heart failure is important finding and it is evident even before the initiation of dialysis; the frequency of heart failure is 10 to 30 times higher in patients on dialysis than in the general population. Left ventricular hypertrophy has incidence of nearly 75-80% and is closely related to heart failure, ventricular arrhythmias, fatal myocardial infarction, aortic root dilatation and cerebrovascular event. Ischaemic heart disease is usually the consequence of coronary artery disease, but 27% of haemodialysis patients may have symptoms without atherosclerotic changes in coronary arteries. Silent myocardial ischemia is more frequent in dialysis population. Hypertension is present in 80-85% of patients and its prevalence is linearly related to glomerular filtration rate. Patients with end-stage renal disease are more likely to have an increase in pulse pressure and isolated systolic

hypertension and they may not demonstrate the normal nocturnal decline in blood pressure. Patients on dialysis are prone to calcification of media and intima due to disbalance of promoters and inhibitors of calcification process. Now, there are no valid data about the privilege of one dialysis method over another in cardiovascular morbidity and mortality. Numerous traditional and non-traditional risk factors urge for preventive measures for cardiovascular diseases in patients with chronic renal diseases.

Key words: chronic renal patients; cardiovascular diseases; risk factors; haemodialysis; peritoneal dialysis

Nada DIMKOVIĆ

Centar za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje
„Prof. dr Vasilije Jovanović“
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
Tel.: 011 3088 053
E-mail: dim@eunet.yu