

# ФАКТОРИ РИЗИКА ОД КАРДИОВАСКУЛАРНОГ МОРБИДИТЕТА И МОРТАЛИТЕТА КОД БОЛЕСНИКА НА ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ

Нефролошка клиника, Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

Кардиоваскуларни (КВ) морбидитет и морталитет болесника у терминалној фази хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ) који се лече перитонеумском дијализом (ПД) је 10-30 пута већи него у општој популацији. Преваленција добро познатих фактора ризика, као што су старост, пол и раса болесника, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење и физичка неактивност, већа је код болесника у уремији. Поред ових, постоје и специфични фактори ризика, који су везани за уремију и дијализу. Благо запаљење које стално постоји код болесника на ПД, а које се утврђује повишеним вредностима показатеља запаљења, чини узрок КВ морбидитета и морталитета код ових болесника. Хипоалбуминемија, хиперхомоцистеинемија и благо повишен ниво лептина значајни су предиктори васкуларних компликација и КВ догађаја. Концентрација норепинефрина у плазми, који указује на активност симпатикуса, повишена је код болесника с терминалном ХИБ, а виша код болесника на ПД него на хемодијализи (ХД), што показује да је норепинефрин значајнији фактор ризика код болесника на ПД. Исто важи и за асиметрични диметиларгинин (АДМА), који је ендогени инхибитор азот-оксид синтетазе и за 15% значајнији фактор ризика од КВ болести и КВ морталитета код болесника на ПД него на ХД. Код болесника на ПД хиперфосфатемија, секундарни хиперпаратиреоидизам и велики производ нивоа калцијума и фосфата јесу КВ фактори ризика удружени с развојем калцификација коронарних артерија и валвула. Са трајањем дијализе долази до смањења резидуалне функције бубрега (РФБ), и то спорије код болесника на ПД него на ХД. Са смањењем РФБ повећава се концентрација проинфламаторних цитокина, јављају се хиперволемија и хипертензија, чиме се ствара зачарани круг и повећава ризик од КВ болести и морталитета, али и морталитета уопште. Стога је важно истаћи да је неопходно тачно утврдити све факторе ризика код болесника на ПД, како би се на њих могло што раније деловати и спречити развитаК КВ болести, односно започети правовремено лечење ради превенције КВ морталитета.

**Кључне речи:** перитонеумска дијализа; фактори ризика; кардиоваскуларни морбидитет; морталитет

## УВОД

Смртност од кардиоваскуларних (КВ) болести болесника у терминалној фази хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ) који се лече дијализом је 10-30 пута већа него у општој популацији исте старосне доби [1, 2]. КВ болести чине чак 50% свих узрока смрти ових болесника [3, 4]. Код болесника на дијализи преваленција болести коронарних крвних судова је скоро 40%, хипертрофије леве коморе 75%, а конгестивне слабости срца 40% [1]. Повећан ризик за настанак обољења срца и атеросклерозе код болесника у уремији је резултат сложених узајамних дејстава бубрежних и небубрежних чинилаца, као и коморбидитета (Схема 1).

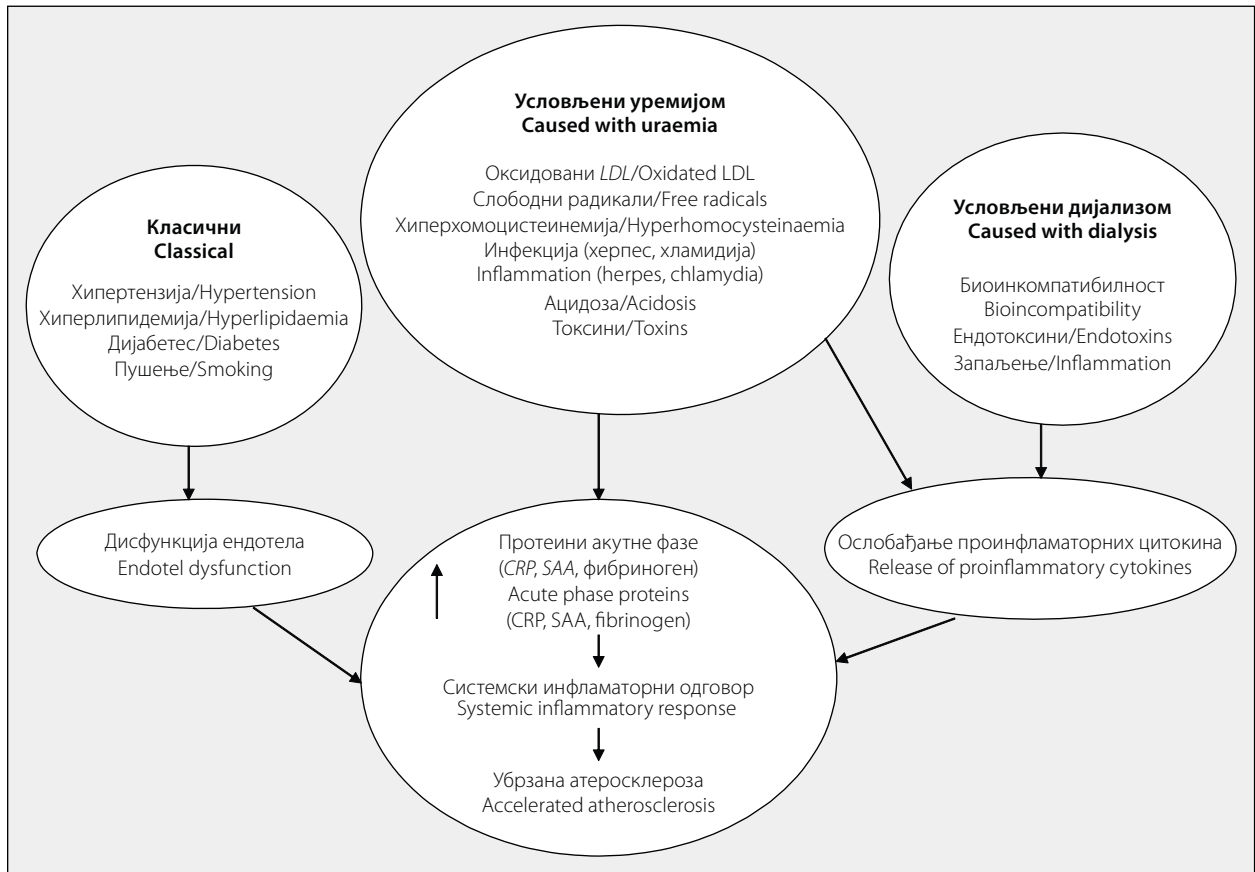
Код ових болесника традиционални фактори ризика за развитаК КВ болести су придодати специфичним факторима ризика везаним за уремију и дијализу. Штавише, преваленција добро познатих фактора ризика, као што су старост, пол, раса, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење и физичка неактивност, већа је код болесника у уремији [5]. У специфичне факторе ризика који су везани за уремију и дијализу убрајају се: инфекција, хиперхомоцистеинемија, ацидоза, биоинкомпатибилност, хиперфосфатемија, велики производ нивоа калцијума и фосфата ( $Ca \times PO_4$ ), повишена концентрација норепинефрина итд. [6-8]. Због свега овога, циљ бројних савремених истраживања јесте да се утврди улога и значај по-

јединих фактора ризика, како би се мере за превенцију и лечење КВ болести усмериле управо ка најзначајнијој од њих.

## ЗАПАЉЕЊЕ

Засад још није јасно утврђено зашто је ниво проинфламаторних цитокина код болесника са ХИБ повишен, а претпоставља се да може бити последица смањеног клиренса или повећаног стварања цитокина. Сама ХИБ и дијализа могу бити узрок повећања нивоа проинфламаторних цитокина, било да је реч о дужини дијализе, смањењу резидуалне функције бубрега (РФБ) или постојању хроничног запаљења.

C-реактивни протеин (CRP) се сматра најбољим биолошким показатељем запаљења, који је значајно повезан с КВ догађајима у општој популацији [9, 10]. Концентрација CRP је повишена и код хроничне инсуфицијенције срца, хиперволемије, атеросклерозе, али и код нагомилавања производа гликолизације, што убрзава запаљење [11]. Благо запаљење је један од најважнијих фактора који доприноси високој стопи КВ морбидитета и морталитета код болесника с ХИБ [12-14]. Концентрација CRP је нижа код болесника на перитонеумској дијализи (ПД) него код особа које се лече хемодијализом (ХД), што описују раније студије, као и студија CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis), у којој је код 52 испитаника на



**СХЕМА 1.** Фактори ризика за развој атеросклерозе у уремији и дијализи.  
**SCHEME 1.** Risk factors for atherosclerosis in uraemia and dialysis.

континуираној амбулаторној перитонеумској дијализи (CAPD) и 231 испитаника на ХД утврђено да је ниво *CRP* за 25% нижи код болесника на ПД ( $p < 0,001$ ) и да су код скоро свих болесника с терминалном ХИБ вредности много веће од горње границе нормалних ( $1 \text{ mg/l}$ ) [10, 15-18].

Многе студије повезују висок ниво *CRP* и КВ болести, односно смртност болесника на ПД и ХД, а све описују дозозависну везу између *CRP* и узрока смрти уопште, односно КВ морталитета [14, 15, 19]. Шест студија које су обухватиле укупно 692 испитаника описују само болеснике на ПД. Највећа од њих, која је обухватила 240 испитаника, описује да је код болесника код којих су забележене највеће вредности *CRP* ( $CRP > 12,9 \text{ mg/l}$ ) 5,1 пута већи ризик од развоја КВ болести него код болесника код којих су концентрације овог параметра биле мање ( $CRP < 3,2 \text{ mg/l}$ ) [20].

Запаљење потпомаже настанак атеросклерозе и у интерреакцији с многим патофизиолошким механизмима доводи до оштећења крвних судова. Инфламаторне ћелије (моноцити – макрофаге) *in vitro* потенцирају активност алкалне фосфатазе ћелија сличних остеокластима које се нормално налазе у крвним судовима, упућујући на то да запаљење може утицати на стварање васкуларних калцификација. У складу с овом хипотезом показано је да су калцификације валвула срца чешће код болесника на CAPD код којих је ниво *CRP* висок, него код оних код којих је ни-

во овог параметра низак. Ово је нарочито значајно јер ове калцификације повећавају ризик од КВ смрти код болесника на ПД чак шест пута [21].

Запаљење реагује с неколико патоатерогених механизма. Интерлеукин 6 (*IL-6*), главни инфламаторни молекул, стимулише синтезу фибриногена преко специфичних секвенци осетљивих на *IL-6* у гену фибриногена, што доводи до тромбозе [22, 23]. Удруженост концентрације фибриногена и свих узрока смрти и инциденталних КВ догађаја (хипертрофије леве коморе, морталитета уопште и од КВ болести) [8, 24] добро су утврђени код болесника на ХД [25]. Концентрација фибриногена је значајно већа код болесника на CAPD него на ХД [26, 27], што потврђује и студија CREED: концентрација фибриногена је код болесника на ХД  $378 \text{ mg/dl}$ , а на CAPD  $616 \text{ mg/dl}$  [17]. Нема, међутим, неких већих проспективних студија које описују ову везу фибриногена с исходом болесника на ПД. Сем тога, синтеза фибриногена се повећава у условима хиперволемије [28], што се може уочити код болесника који су дуго на дијализи и немају резидуалну диурезу. На регулацију синтезе фибриногена утиче његов губитак преко перитонеумске течности, што се дешава и с албумином [29].

Хипоалбуминемија, као негативни показатељ акутне фазе, може указивати на запаљење, хиперволемију и протеинску малнутрицију, а у обрнутој је корелацији с нивоом *CRP* [6]. Хипоалбуминемија је

значајан предиктор васкуларних компликација. Код болесника с КВ и цереброваскуларним компликацијама уочено је смањење концентрације албумина у серуму и телесне тежине месец дана пре КВ догађаја [30]. Уз хипоалбуминемију и благо повишен ниво лептина такође се повећава потенцијални ризик од васкуларних обољења код болесника на ПД више него на ХД [31].

Многе студије показују да је код потхрањених болесника на дијализи повећан инфламаторни одговор, те да су малнутриција и запаљење у вези с повећаном смртношћу ових болесника од КВ болести. Тако су показатељи нутриције и запаљења веома блиско повезани с КВ болестима у уремији. Осим тога, 50% болесника с хроничном инсуфицијенцијом срца који се лече дијализом је потхрањено (тзв. кардијална кахексија) и код њих је повећан ниво проинфламаторних цитокина. Стенвикел (*Stenvikel*) и сарадници [32] у овом зачараном кругу главну улогу додељују проинфламаторним цитокинима, који могу да буду веза између велике преваленције потхрањености, запаљењских и КВ болести код болесника с уремијом [33].

И на крају, инфекције изазване бактеријама, као што су *Chlamidia pneumoniae* или *Helicobacter pylori*, или вирусима, као што је цитомегаловирус, могу директно утицати на развој атероматозних лезија, односно могу бити узрок запаљењског процеса [34] код болесника у терминалној ХИБ и на ПД. Такође, они могу бити предиктори смрти ових болесника од КВ болести [6].

### ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА

Хомоцистеин настаје као производ деметилације метионина, токсичан је по ендотел, делује протромботски, доводи до појачаног стварања колагена и смањења стварања азот-оксида (*NO*). Испитивања опште популације су указала на чврсту везу између нивоа хомоцистеина и инциденталног КВ ризика [35]. Вредност хомоцистеина се повећава код великог броја болесника у терминалној ХИБ. Повећан ниво хомоцистеина у плазми настаје због смањеног излучивања путем бубрега и смањеног нивоа витаминских кофактора (фолати, витамин Б<sub>6</sub> и Б<sub>12</sub>) у серуму, потребних за његов метаболизам [36]. Код болесника с терминалном ХИБ и повишеним нивоом хомоцистеина 2,9 пута је већи ризик од настанка исхемијске болести срца него код болесника с ниским вредностима хомоцистеина [37].

Анализа заснована на резултатима три студије и студије *CREED*, која је обухватила 785 болесника на ХД и 286 на *CAPD*, показује да је концентрација хомоцистеина у плазми око 5  $\mu\text{mol/l}$  већа код болесника на ХД. Клиничке студије које су обухватиле испитанике на ХД и *CAPD* и чији циљ рада се заснивао на вези између хомоцистеина и КВ болести, односно морталитета, показују другачије резултате. Они се не слажу

у потпуности с експерименталним налазима који показују да хомоцистеин испољава токсично дејство на крвне судове. Међутим, како се хомоцистеин налази у циркулацији повезан с албумином, његово дејство је много више повезано с малнутрицијом код ових болесника. Студије чије извођење је у току (*FAVORIT*) показале да ли смањење нивоа хомоцистеина доводи до смањења КВ морбидитета и морталитета код болесника с терминалном ХИБ и на ПД [9, 19].

### НОРЕПИНЕФРИН И ВИСОКА АКТИВНОСТ СИМПАТИКУСА

ХИБ је удружена с повећаном активношћу симпатикуса. Концентрација норепинефрина у плазми је непотпун индикатор тренутне активности симпатикуса, али је добар показатељ ризика од КВ болести код особа које се лече ХД [38] и одражава директно и индиректно дејство овог катехоламина на миокард и артеријски систем. Влахојанис (*Vlachojannis*) и сарадници [39] су поредили ниво норепинефрина код болесника на ПД и ХД; резултати су показали повећање нивоа норепинефрина у обе групе болесника, а нарочито код болесника на *CAPD*, код којих је ниво овог параметра био 1,7 пута већи него код болесника на ХД и 3,5 пута већи него код здравих испитаника. И у студији *CREED* ниво норепинефрина је био већи код испитаника на *CAPD* него на ХД, што показује да је норепинефрин значајнији фактор ризика код болесника на ПД (код њих је за 16% већи ризик од развоја КВ болести и морталитета) [17].

### АСИМЕТРИЧНИ ДИМЕТИЛАРГИНИН

Асиметрични диметиларгинин (АДМА) је ендогени инхибитор азот-оксид синтетазе, која има потпуни биолошки потенцијал за започињање ендотелне дисфункције, вазоконстрикције и атеротромбозе. Код болесника с ХИБ смањено је стварање *NO*, а акумулација АДМА указује на ову могућност. Ова супстанца се јавља као интегратор ефекта многих фактора ризика на синтетском путу *NO* [40]. Проспективне студије су показале да је концентрација АДМА у плазми значајно повезана с атеросклеротским компликацијама и да предвиђа инциденталне КВ догађаје, како у општој популацији, тако и код болесника на дијализи [41].

Раније студије, које су биле доста оскудне и обухватиле мали број испитаника, откриле су различите концентрације АДМА у плазми болесника с терминалном ХИБ, односно испитаника на *CAPD* и на ХД. У студији *CREED* концентрација АДМА је за 1,7  $\mu\text{mol/l}$  била већа код болесника на *CAPD* него на ХД, што показује да је АДМА значајнији фактор ризика код болесника на ПД (код њих је за 15% већи ризик од развоја КВ болести и морталитета) [9, 17].

## ХИПЕРФОСФАТЕМИЈА

Посебна пажња посвећује се последњих година калцификацијама крвних судова и миокарда код болесника у терминалној ХИБ, а хиперфосфатемији се придаје велики значај у њиховом настанку и развоју [42, 43]. Хиперфосфатемија повећава ризик од смртног исхода, а посебно од КВ болести, било директно учествујући у развоју калцификација крвних судова и срца, или индиректно, путем њеног учешћа у развоју секундарног хиперпаратиреоидизма [44]. Паратхормон, као уремијски токсин, доприноси настанку уремијске миокардиопатије, али и развоју васкуларних калцификација и ризику од смрти [45]. Ипак највећи значај хиперфосфатемије код болесника лечених дијализом је у настанку ванкостних калцификација, које могу настати у различитим ткивима: конјунктивне, корнеалне, периартикуларне, валвуларне, васкуларне (периферне, коронарне артерије), висцералне калцификације [44, 46]. Применом различитих дијагностичких метода утврђено је да је учесталост КВ калцификација врло висока код болесника у терминалној ХИБ (30-60%) [44, 47].

Блок (*Block*) и сарадници [48] показују да је ризик од смрти болесника с хиперфосфатемијом у терминалној ХИБ за 27% већи него код болесника с нижом концентрацијом фосфата. Код болесника на *CAPD* хиперфосфатемија и високи производ *Ca* и *PO<sub>4</sub>* представљају КВ факторе ризика који су удружени с напредовањем калцификација коронарних артерија и валвуларних калцификацијама, које саме предвиђају КВ болести, КВ морталитет, али и морталитет уопште [8, 21, 48-50].

## РЕЗИДУАЛНА ФУНКЦИЈА БУБРЕГА

Адекватна перитонеумска дијализа подразумева адекватно уклањање раствора и течности ради постизања хомеостазе волумена и контроле крвног притиска, одржавање адекватног нутриционог статуса и ацидо-базне равнотеже, нормалног метаболизма минерала и липида, минималне анемије и превенције атеросклерозе. Значај клиренса ситних честица потврђен је у многим студијама [51-53], а најпознатија је *CANUSA*, која је показала да су *KT/V* и клиренс креатинина независни предиктори преживљавања болесника на ПД. Све те студије се заснивају на РФБ, која је главни фактор у могућности достизања клиренса раствора малих молекула [54]. РФБ доприноси приближно 25% укупном *KT/V* и 40% укупном недељном клиренсу креатинина, те би се могло рећи да је њен допринос чак већи код раствора средњих и великих молекула. Са смањењем РФБ већа је учесталости неадекватне дијализе, јер и поред добро преписане дијализе, код 40% болесника се не достиже тражена адекватност [55, 56]. Мале промене РФБ код болесника на ПД могу утицати на велике разлике у квалитету

живота и исходу лечења дијализом, односно смртности. Негативан утицај РФБ на исход ПД је делимично и због губитка резидуалне диурезе и потешкоћа у одржавању статуса течности, хипертензије и хипертрофије леве коморе, што доприноси смртности од КВ болести [57-60].

Резидуална гломерулска филтрација (*rGFR*) се смањује постепено с трајањем дијализе, али спорије код болесника на ПД него на ХД [61]. Код 33% болесника на ПД развија се анурија за око 20 месеци од почетка лечења дијализом. Брже смањење РФБ је уочено код болесника мушког пола, старијих особа, припадника црне расе, особа које пате од дијабетеса, болесника с већом протеинуријом и већим бројем перитонитиса, болесника који примају аминокликозиде и велику запремину дијализата, болесника с великим вредностима индекса телесне масе (*BMI*) и оних који не примају антихипертензивне лекове [7, 62]. Сматра се да примена *ACE* инхибитора и блокатора калцијумских канала утиче на спорији губитак РФБ [62], док се о примени диуретика још воде расправе [63]. Дејвис (*Davies*) и сарадници [64] наводе да се код болесника с тубулоинтерстицијским нефритисом, реноваскуларним болестима и нефроангиосклерозом спорије смањује РФБ, док неки аутори сматрају да основно обољење бубрега нема утицаја на смањење РФБ [7, 65].

Брже смањење РФБ код болесника с већим бројем перитонитиса може бити повезано с нефротоксичним дејством цитокина, које у системски крвоток ослобађају мезотелијалне ћелије, фибробласти и перитонеумске макрофаге током перитонитиса. Такође, оштећење ултрафилтрације и повећање ванћелијског волумена током перитонитиса доводи до повећања системског крвног притиска, који може оштетити преостале нефроне [7]. Са смањењем РФБ долази до повећања концентрације проинфламаторних цитокина, *CRP* и фибриногена [11, 15]. Синтеза фибриногена се повећава у условима хиперволемије [28], што се запажа код болесника који су дуго на дијализи и немају резидуалну диурезу. То све може утицати негативно на настанак запаљења, који сам утиче на даље смањење РФБ [23, 66]. Стога се може рећи да су запаљење и РФБ повезани, а у комбинацији неповољно делују на повећање ризика од развоја КВ болести, смртности од КВ болести и смртног исхода уопште код болесника на ПД [23, 60].

## ЗАКЉУЧАК

Стопа смртности од КВ болести особа које се лече *CAPD* је велики. На Нефролошкој клиници Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду последњих година КВ морталитет код болесника на дијализи је већи него што описују Линдер (*Linder*) и сарадници [3]: 2005. године је био 62,5%, а 2006. чак 77,8%. Стога је веома важно тачно утврдити све факторе ризика, како би се на њих мо-

гло правовременo деловати и спречити развитак KB болести, односно почети лечење што раније, да би се спречила смрт болесника.

## ЛИТЕРАТУРА

- Nube MJ. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular diseases? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3):19-23.
- Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:965-9.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1994; 290:697-701.
- USRDS. Excerpt from the United States Renal Data System 1999 Annual Data Report. Patient mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(Suppl 1):S74-86.
- Jovanović D, Stošović M, Pejanović S, Oštrić V, Nešić V. Pulse pressure and risk of cardiovascular events and mortality in patients on haemodialysis. *BANTAO Journal* 2004; 2(2):10-4.
- Paniagua R, Frias Y, de Ventura MJ, et al. C-reactive protein and anti-Chlamydia pneumoniae antibodies as risk factor of cardiovascular death in incident patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003; 23:132-7.
- Singhal KM, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int* 2000; 20:429-38.
- Enia G, Panuccio V, Mallamaci F, Tripepi G, Mandalari A, Zoccali C. Fibrinogen and calcium x phosphate product are predictors of cardiovascular events in the CAPD population. *JN* 2005; 18(6):764-9.
- Zoccali C, Enia G, Tripepi G, Panuccio V, Mallamaci F. Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl 3):S84-7.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109:II2-10.
- Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Yoe-Moon Wang A, Heimbürger O, Lindholm B. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 2004; 24:327-39.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- Jovanović DB, Stošović MD, Simić-Ogrizović SP, Nešić VD. Serum amiloid A, C-reaktivni protein i kardiogeni troponin kao biohemijski pokazatelji zapaljenja. *Kardioneфроlogija. Drugi simpozijum iz kardionefrologije sa međunarodnim učešćem, Vrnjačka Banja, 2005; p.16-24.*
- Jovanović D, Simić-Ogrizović S, Dopsaj V, et al. Depression and markers of chronic inflammation in patients on peritoneal dialysis. 7<sup>th</sup> European Peritoneal Dialysis Meeting, Prague, Czech Republic, 15-18 October 2005. Book of abstracts. p.16.
- Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1871-9.
- Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM. Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int* 1996; 16:615-20.
- CREED investigators; Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol* 2005; 25:358-62.
- Jovanović DB. Klinički značaj određivanja serum-amiloida A. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(7-8):267-71.
- Yilmaz FM, Yilmaz G, Duranay M, et al. Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(8):739-45.
- Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribis M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1417-22.
- Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:159-68.
- Kaysen GA, Don BR. Factors that affect albumin concentration in dialysis patients and their relationship to vascular disease. *Kidney Int* 2003; 84(Suppl):S94-7.
- Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2186-94.
- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Fibrinogen, inflammation and concentric left ventricular hypertrophy in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:561-6.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 2003; 254:132-9.
- Goldwasser P, Feldman JG, Emiru M, Barth RH. Effect of dialysis modality on plasma fibrinogen concentration: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:941-9.
- Tomura S, Nakamura Y, Doi M, et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipids as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:848-54.
- Goodship TH. Fibrinogen in hemodialysis patients: the worst of both worlds? *Kidney Int* 2003; 63:379-80.
- Prinsen BH, Rabelink TJ, Beutler JJ, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 64:1495-504.
- Arima H, Nakamoto H, Okada S, et al. Risk factors for vascular complications in patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2006; 22:192-7.
- Bekpinar S, Unlucerci Y, Genc S, Turkmen A. Cardiovascular risk assessment and homocysteine and leptin levels in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Adv Perit Dial* 2005; 21:80-4.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen G, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrom). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:953-60.
- Jovanović D, Simić-Ogrizović S, Dopsaj V, et al. Relationship between depression, inflammation, HRQOL and mortality in CAPD patients. XVIII Danube Symposium of Nephrology, 26-28 September 2006, Novi Sad, Serbia and Montenegro. Abstract book. p.48.
- McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Kesaviah PR, Churchill DN, for CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? *Kidney Int* 1996; 50(Suppl 56):S56-61.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202.
- Vychytil A, Fodinger M, Wolf G, et al. Major determinants of hyperhomocystinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53:1775-82.
- Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NW. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:669-77.
- Zoccali C, Mallamaci F, Parlogno S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105:1354-9.
- Vlachojannis JG, Tsakas S, Alexandri S, Petropoulou C, Goumenos DS. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is responsible for an increase in plasma norepinephrine. *Perit Dial Int* 2000; 20:322-7.
- Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2113-7.
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004; 109:1813-8.
- Van Kuijk WH, Mulder AW, Peels CH, Harff GA, Leunissen KM. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997; 47:190-6.
- Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54:318-24.
- Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor: how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 25:852-9.
- Glenn M, Chertow J, Lazarus JM, Lew N, Lowrie W. Intact parathyroid hormone (PTH) is directly related to mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:573.
- Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60:472-9.
- Raggi P. Detection and quantification of cardiovascular calcifications

- with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54:325-33.
48. Block GA, Hulebert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum Phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-17.
  49. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:770-9.
  50. Djukanović Lj, Oštrić V, Pejanović S, et al. Poremećaj homeostaze kalcijuma i fosfora i kardiovaskularne bolesti kod bolesnika lečenih hemodijalizama. *Kardioneфроlogija. Prvi simpozijum iz kardionefrologije sa međunarodnim učešćem, Vrnjačka Banja, 2003*; p.23-8.
  51. Chatoth DK, Golper TA, Gokal R. Morbidity and mortality in redefining adequacy of peritoneal dialysis: a step beyond the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:617-32.
  52. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:2295-305.
  53. Churchill DN, Wayne T, Keshaviah PR, for CANADA-USA Peritoneal Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198-207.
  54. Lameire N, Van Biesen W. The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17(Suppl 2):S102-10.
  55. Tatterstall JE, Dole S, Greenwood RN, Farrington K. Maintaining adequacy in CAPD by individualizing the dialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:749-52.
  56. Harty J, Boulton H, Venning M, Gokal R. Impact of increasing dialysis volume on adequacy targets: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1304-10.
  57. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, for CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. The importance of residual renal function for survival in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(Suppl):185A.
  58. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SM, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:523-34.
  59. Lameire N. Cardiovascular risk factors and blood pressure control in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13(Suppl 2):S394-5.
  60. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:396-403.
  61. Rottembourg J. Residual renal function and recovery function in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 40):S106-10.
  62. Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:556-64.
  63. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. What place diuretics in long-term CAPD? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2193-4.
  64. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Influence of primary diagnosis on the evolution of residual renal function and peritoneal solute transport in PD patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:205A.
  65. Lutes R, Perlmutter J, Holley JL, Bernardini J, Piraino B. Loss of residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1993; 9:165-8.
  66. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttmann RD. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48:107-15.

## CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY RISK FACTORS IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Dijana B. JOVANOVIĆ

Clinic of Nephrology, Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Cardiovascular (CVS) morbidity and mortality in the end-stage renal disease (ESRD) patients on peritoneal dialysis therapy is 10-30 folds higher than in general population. The prevalence of well known traditional risk factors such as age, sex, race, arterial hypertension, hyperlipidaemia, diabetes, smoking, physical inactivity is higher in the uraemic patients. Besides these, there are specific, nontraditional risk factors for dialysis patients. Mild inflammation present in peritoneal dialysis (PD) patients which can be confirmed by specific inflammatory markers is the cause of CVS morbidity and mortality in these patients. Hypoalbuminaemia, hyperhomocysteinaemia and a higher level of leptin are important predictors of vascular complications as well as CVS events in the PD patients. Plasma norepinephrine, an indicator of sympathetic activity, is high in the ESRD patients and higher in the PD patients than in the patients on haemodialysis (HD). Therefore, norepinephrine may be a stronger risk factor in the PD patients. The same applies to asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, which is an important risk factor of CVS morbidity and mortality 15 % higher in the PD than the HD patients. Hyperphosphataemia, secondary hyperparathyroidism and

high calcium x phosphate product have been associated with the progression of the coronary artery calcification and valvular calcifications and predict all-cause CVS mortality in the PD patients. Residual renal function (RRF) declines with time on dialysis but is slower in the PD than the HD patients. RRF decline is associated with the rise of proinflammatory cytokines and the onset of hypervolaemia and hypertension which increase the risk of CVS diseases, mortality in general and CVS mortality. In conclusion, it is very important to establish all CVS risk factors in the PD patients to prevent CVS diseases and CVS mortality in this population.

**Key words:** peritoneal dialysis; risk factors; cardiovascular morbidity; mortality

Dijana JOVANOVIĆ  
Nefrološka klinika  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2686 740  
E-mail: dijanaj@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 19. 3. 2007. године.