

UDK 616.61-06:616.122

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.174-180

HIPERTROFIJA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI: ZASTUPLJENOST I FAKTORI RIZIKA

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS

Biserka Tirmenštajn Janković(1), Dušan Bastać(2), Sanja Milošević(3), Svetlana Žikić(1), Milenko Živanović(1)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", (3) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU

Sažetak: Hipertrofija leve komore (HLK) je snažan prediktor mortaliteta bolesnika sa terminalnom fazom hronične bubrežne bolesti (HBB), ali mali broj studija izučava HLK pre početka dijaliznog lečenja. Cilj ove studije je procena zastupljenosti i kliničkih korelacija HLK kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBB. U izvršenoj *cross-sectional* studiji, ehokardiografskim pregledom je obuhvaćena grupa od 31 bolesnika sa IV i V fazom HBB (16 M, prosečne starosti 66,0±10,6 godina, CCr 16,5±5,5) i kontrolna grupa od 21 zdrave osobe (11 M, prosečne starosti 65,1±9,0 godina). Masa leve komore (MLK) je izračunata po metodi Devereux-a i Reichek-a. HLK je definisana kao indeks mase leve komore (IMLK) veći od 131 g/m² za muškarce i 100 g/m² za žene. U poređenju sa kontrolnom grupom, bolesnici sa HBB imali su značajno više vrednosti IMLK (177,9±40,6 vs 129,5±24,6; p=0,000) i veću učestalost HLK (96,8% vs 71,4%; p=0,013, ekscentrična u 63,3%). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su proteinurija, nivo hemoglobina i nivo serumskog kreatinina jedini nezavisni faktori rizika za IMLK (model R²=0,633). Visoka zastupljenost HLK u predijaliznoj populaciji ukazuje da je detaljna kardiovaskularna evaluacija neophodna bez obzira na odsustvo simptoma i da prevenciju treba započeti već u ranim fazama HBB, delovanjem na poznate kardiovaskularne faktore rizika.

Gljučne reči: hipertrofija leve komore, ehokardiografija, hronična bubrežna bolest

Summary: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a powerful independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), but few studies are available before the start of dialysis treatment. The aim of our study is to evaluate the prevalence and clinical correlates of LVH in asymptomatic CKD patients, not yet undergoing renal replacement therapy. We carried out a cross-section study with 31 CKD patients (16 males, mean age 66.0±10.6 years, CrCl 16.5±5.5) and 21 healthy controls (11 males, mean age 65.1±9.0 years). Left ventricular mass (LVM) was calculated using the method of Devereux and Reichek. LVH was defined as left ventricular mass index (LVMI) greater than 131 g/m² in men and greater than 100 g/m² in women. In comparison to controls, patients with CKD had significantly higher left ventricular mass index (LVMI: 177.9±40.6 vs 129.5±24.6; p=0.000) and higher prevalence of LVH (LVH: 96.8% vs 71.4%; p=0.013, eccentric in 63.3%). Multivariate regression analysis showed that proteinuria, hemoglobin and serum creatinine were the only independent risk factors for LVMI (model R²=0.633). The high prevalence of LVH in pre-dialysis population indicates that a thorough cardiovascular evaluation is necessary regardless of the absence of symptoms, and that prevention should begin in the early stages of CKD, acting on known cardiovascular risk factors.

Key words: Left ventricular hypertrophy, echocardiography, chronic kidney disease

UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti bolesnika u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti (HBB), sa stopom mortaliteta koja je približno 10-30 puta veća nego u opštoj populaciji [1]. Noviji podaci Američkog registra bubrežnih bolesnika ukazuju da je približno 50% smrti bolesnika koji se leče nekom od metoda za zamenu bubrežne funkcije i dalje

kardiovaskularnog porekla [2]. Istovremeno, postaje sve očiglednije da povećanje kardiovaskularnog rizika počinje još u ranim fazama HBB [3] usled delovanja brojnih faktora rizika, kako konvencionalnih, tako i onih koji su specifični za bubrežnu bolest [4, 5]. Povećani rizik se ogleda u dva puta većoj učestalosti i bržem razvoju KVB u odnosu na opštu populaciju, kao i u činjenici da je smrt kardiovaskularnog porekla u predijaliznom

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn-Janković; Služba nefrologije i hemodijalize, ZC Zaječar; Rasanička bb; 19 000 Zaječar, Srbija; E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com
Rad primljen: 20. 12. 2013. Rad prihvaćen: 21. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3. 2014.

periodu daleko češći ishod nego progresija u terminalni stadijum HBB i započinjanje dijaliznog lečenja [6].

Radna grupa Američke nacionalne fondacije za bubrežne bolesti zadužena za problem KVB u HBB svojevremeno je prepoznala visoki kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa HBB i identifikovala hipertrofiju leve komore (HLK) i koronarnu arterijsku bolest kao glavne ciljeve interventnih postupaka [7]. Brojne studije su potvrdile da je HLK jedna od najčešćih kardiovaskularnih komplikacija u terminalnoj HBB, i da je zastupljena sa visokom učestalošću kod bolesnika već na početku dijaliznog lečenja [8]. Glavni uzroci HLK su povećanje *preload*-a usled hipervolemije i povećanje *afterload*-a zbog povećane periferne rezistencije, ali u njenom razvoju participiraju i drugi faktori kao što su anemija, arteriovenska fistula, izmenjena komplijansa centralnih arterija i aktivacija nekih lokalnih neurohumoralnih sistema. Takođe, HLK je udružena sa mikrovaskularnom bolešću i značajnom intersticijalnom fibrozom [9]. Važne kliničke posledice su: pogoršana komplijansa leve komore, povećana koronarna vaskularna rezistencija i predispozicija ka razvoju aritmija [10]. HLK je nezavisan prediktor mortaliteta u dijaliznoj populaciji [7], ali uprkos važnosti ove teme sproveden je samo mali broj studija o predijaliznoj prevalenciji HLK kod bubrežnih bolesnika.

Cilj ove studije je: a) ehokardiografska procena morfoloških kardiovaskularnih abnormalnosti kod asimptomatskih, predijaliznih bolesnika u IV i V fazi HBB; b) ispitivanje razlike u dobijenim vrednostima ehokardiografskih parametara između bolesničke i kontrolne grupe; c) ispitivanje povezanosti između kardiovaskularnih faktora rizika i IMLK kao parametra HLK u grupi bolesnika sa HBB.

MATERIJAL I METODE

Studijom su obuhvaćeni asimptomatski bolesnici sa četvrtom i petom fazom HBB u predijaliznom periodu (jačina glomerularne filtracije (GFR) manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti Zdravstvenog centra Zaječar. Ispitivana grupa je obuhvatila 31 bolesnika (15 muškaraca), sa prosečnim klirensom endogenog kreatinina (CCr) $16,5 \pm 5,5$ ml/min, koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i/ili koronarne bolesti. Kao osnovni uzroci hronične bubrežne slabosti navedeni su: hronični glomerulonefritis kod 5 bolesnika (16,1%), intersticijalni nefritis kod 14 (45,2%), hipertenzija kod 5 (16,1%), *diabetes mellitus* kod 2 (6,5%), neklasifikovani i nepoznati uzroci kod 5 bolesnika

(16,1%). U grupi je bilo 6 pušača, 16 nepušača i 9 bivših pušača, odnosno 15 bolesnika (48,4%) je pripadalo grupi aktuelnih/bivših pušača. Od hipertenzije je bolovalo 25 bolesnika (80,6%), a u antihipertenzivnoj terapiji su bili najzastupljeniji inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (n=22), zatim blokatori kalcijumskih kanala (n=16) i beta adrenergički blokatori (n=5).

Kontrolna grupa je obuhvatila 21 zdravu osobu i bila je srodna po godinama starosti i po polu sa ispitivanom grupom. Osim ehokardiografskog pregleda, kontrolnoj grupi su urađene i osnovne *skrining* analize radi isključivanja pre svega bubrežnih, ali i drugih oboljenja koja bi uticala na rezultate istraživanja.

Inicijalna klinička procena svakog ispitanika prilikom prve posete obuhvatila je pregled prethodne medicinske dokumentacije, fizikalni pregled i popunjavanje upitnika o demografskim podacima, istoriji bolesti i korišćenim lekovima. Merenje krvnog pritiska je izvršeno posle deset minuta odmora u sedećem položaju prema smericama Britanskog udruženja za hipertenziju (British Hypertension Society), potom je urađen EKG. Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijske analize uzeti su posle 12-očasovnog noćnog gladovanja. Ehokardiografski pregledi izvršeni su u privatnoj kardiološkoj ordinaciji "Dr Bastać" tokom narednih nedelju dana, a prethodilo im je merenje telesne težine, telesne visine i izračunavanje *body-mass index*-a (BMI). CCr je izračunat po *Cockcroft-Gault*-ovoj formuli.

Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke *Toshiba Power Vision 6000*, multifrekventnom *phase array* sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Svi ispitanici su podvrgnuti pregledu metodom konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne ehokardiografije, a takođe je izvršena i dopler analiza transmitralnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom tkivnog doplera (TDI – *tissue Doppler imaging*). Ispitanike je pregledao isti ehosonografista koji prethodno nije bio upoznat sa njihovim identitetom ili kliničkim statusom, po preporukama koje je dalo Američko društvo za ehokardiografiju. Od strukturnih ehokardiografskih parametara, izmereni su: dijametar leve pretkomore (LP), end-dijastolni dijametar leve komore (EDDLK), end-sistolni dijametar leve komore (ESDLK), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (ZZLKd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd) [11]. Masa leve komore (MLK) izračunata je po metodi Devereux-a i Reichek-a [12]:

$$MLK = 1,04 \times [(IVSd + ZZLKd + EDDLK) \times 3 - EDDLK^3] - 13,6 \text{ g.}$$

HLK je definisana kao indeks mase leve komore (IMLK) veći od 131 g/m² za muškarce i 100 g/m² za žene. Diferenciranje HLK u koncentričnu i ekscentričnu hipertrofiju izvršeno je na osnovu relativne debljine zida (RDZ), koja je izračunata kao odnos dvostruke debljine zadnjeg zida sa end-dijastolnom dimenzijom leve komore:

$$RDZ = (2 \times ZZLKd)/EDDLK.$$

Koncentrična hipertrofija je definisana kao RDZ veća od 0,45 u prisustvu HLK, a ekscentrična kao RDZ manja od 0,45 u prisustvu HLK [13].

Prikupljeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Testiranje statističke značajnosti razlike izvršeno je Studentovim t-testom i Mann Whitney-vim testom za numerička obeležja, a Hi kvadrat testom i Fisher-ovim testom za atributivna obeležja. Povezanost pojedinih faktora rizika sa ehokardiografskim markerima poremećene funkcije leve komore istražena je putem multivarijantne linearne regresione analize. Vrednost verovatnoće $p < 0,05$ je prihvaćena kao statistički značajna.

REZULTATI

U našoj studiji, bolesnička i kontrolna grupa su bile ujednačene u odnosu na starost i pol. Između 2 posmatrane grupe, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na visinu sistolnog (SKP) i dijastolnog krvnog pritiska (DKP), BMI-a, kao i ukupnog holesterola, odnosno pojedinih frakcija (HDL-holesterol, LDL-holesterol). U skladu sa očekivanim, prosečni nivo hemoglobina (Hb) bio je statistički značajno niži ($p < 0,001$), a vrednosti ureje, kreatinina i acidum uricum značajno više ($p < 0,001$) u grupi bolesnika nego u kontrolnoj grupi. Bolesnička grupa je u odnosu na kontrolnu grupu imala značajno izmenjene vrednosti inflamatornih parametara (niže vrednosti albumina ($p < 0,001$), a više vrednosti visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP, $p < 0,05$)), kao i markera poremećenog mineralnog metabolizma (više vrednosti fosfora (P, $p = 0,001$) i paratireoidnog hormona (iPTH, $p < 0,05$)), tabela 1.

Tabela 1. Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i kontrolne grupe.

Varijable	Grupa bolesnika Xsr±SD	Kontrolna grupa Xsr±SD	p
Starost (god)	66,0 ± 10,6	65,1 ± 8,97	0,733
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 4,9	25,9 ± 3,52	0,721
SKP (mmHg)	147,4 ± 26,1	138,3 ± 12,2	0,154
DKP (mmHg)	86,6 ± 13,2	83,6 ± 5,28	0,465
Hb (g/l)	101,4 ± 16,6	138,9 ± 12,5	0,000
Kreatinin (μmol/l)	367,6 ± 93,1	74,8 ± 16,3	0,000
Ureja (mmol/l)	18,5 ± 4,63	6,24 ± 1,98	0,000
Acidum uricum (μmol/l)	340,9 ± 107,7	235,0 ± 86,6	0,000
Ukupni proteini (g/l)	62,1 ± 6,8	67,8 ± 6,9	0,006
Albumini (g/l)	34,9 ± 4,82	40,0 ± 3,69	0,000
Holesterol (mmol/l)	5,79 ± 1,64	5,36 ± 1,14	0,269
LDL holesterol (mmol/l)	3,63 ± 1,34	3,46 ± 1,08	0,612
HDL holesterol (mmol/l)	1,19 ± 0,38	1,29 ± 0,23	0,341
Trigliceridi (mmol/l)	2,14 ± 1,38	1,31 ± 0,87	0,002
Kalcijum (mmol/l)	2,41 ± 0,15	2,49 ± 0,22	0,063
Fosfor (mmol/l)	1,27 ± 0,30	1,02 ± 0,19	0,001
iPTH (pg/ml)	108,0 ± 120,6	33,6 ± 22,9	0,017
hsCRP (mg/l)	6,01 ± 6,73	2,03 ± 1,58	0,022

Legenda: BMI – *body mass index*; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; Hb – hemoglobin; LDL – *low density lipoproteins*; HDL – *high density lipoproteins*; iPTH – intaktni paratireodni hormon; hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein;

Strukturni parametri ehokardiografskog nalaza izmereni u bolesničkoj i kontrolnoj grupi prikazani su u tabeli 2. Testiranjem statističke značajnosti razlike između 2 grupe, utvrđeno je da su prosečne vrednosti LP statistički visoko značajno veće u bolesničkoj nego u kontrolnoj

grupi ($p < 0,001$), što se odnosi i na prosečne vrednosti ZZLKd ($p < 0,001$), IVSd ($p < 0,001$) i RDZ ($p < 0,001$). Visoka statistička značajnost razlike je dobijena i za vrednosti MLK ($t = 5,874$; $p < 0,001$) i IMLK ($t = 5,338$; $p < 0,001$) u bolesničkoj i kontrolnoj grupi. Na osnovu prihvaćenih

kriterijuma, hipertrofiju leve komore registrovali smo kod 30 bolesnika i 15 zdravih osoba (96,8% vs 71,4%; $p=0,01$). Ekscentrična hipertrofija bila je

prisutna kod 19 (61,3%), a koncentrična kod 11 (35,5%) bolesnika.

Tabela 2. Razlika u strukturnim parametrima ehokardiografskog nalaza između bolesničke i kontrolne grupe.

Strukturni parametri	Bolesnička grupa Xsr±SD	Kontrolna grupa Xsr±SD	p
LP (mm)	44,9 ± 5,1	40,3 ± 4,4	0,007
EDDLK (mm)	52,0 ± 5,8	51,0 ± 5,0	0,851
ESDLK (mm)	34,3 ± 5,4	33,7 ± 5,0	0,972
IVSd (mm)	12,2 ± 1,1	10,5 ± 0,7	0,000
ZZLKd (mm)	11,3 ± 1,2	9,4 ± 1,2	0,000
RDZ	0,43 ± 0,11	0,26 ± 0,17	0,000
MLK (g)	305,6 ± 71,0	236,6 ± 57,0	0,002
IMLK (g/m ²)	177,9 ± 40,6	129,5 ± 24,6	0,000
Zastupljenost HLK (%)	96,8%	71,4%	0,011

Legenda: LP – dijametar leve pretkomore; EDDLK – end-dijastolni dijametar leve komore; ESDLK – end-sistolni dijametar leve komore; ZZLKd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; RDZ – relativna debljina zida; MLK – masa leve komore; IMLK – indeks mase leve komore; HLK – hipertrofija leve komore;

Radi određivanja značaja pojedinih varijabli (starost, pol, pušenje, SKP i DKP, dužina hronične bubrežne slabosti, stepen anemije (Hb), lipidni status, inflamatorni status (hsCRP), malnutricija (albumini, BMI), sekundarni hiperparatireoidizam (Ca, P, alkalna fosfataza, iPTH), stepen bubrežne slabosti (ureja, kreatinin, CCr) i nivo proteinurije) u objašnjenju IMLK kao zavisne varijable, upotrebljen je *stepwise* metod višestruke linearne regresione analize, tabela 3. Koeficijent determinacije regresionog modela

iznosi $R^2=0,635$, što govori da je oko 63% varijabiliteta ishodne varijable IMLK objašnjeno varijabilitetom statistički značajnih regresora iz tabele: proteinurije, nivoa hemoglobina i serumskog kreatinina. Porast proteinurije za 1 praćen je povećanjem IMLK za 10,818, dok povećanje vrednosti hemoglobina za 1 uzrokuje promenu IMLK za 1,289 u suprotnom smeru. Povećanje vrednosti serumskog kreatinina za jedan prouzrokuje promenu IMLK za 0,128, u istom smeru.

Tabela 3. Regresioni model IMLK.

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	340,873	45,441		7,501	0,000
Proteinurija	10,818	3,376	0,413	3,204	0,003
Hemoglobin	-1,289	0,327	-0,528	-3,945	0,001
Kreatinin	0,128	0,053	0,292	2,400	0,024
Zavisna varijabla: IMLK					

Legenda: IMLK – indeks mase leve komore;

DISKUSIJA

HLK je najčešća strukturna kardiovaskularna abnormalnost koja se ehokardiografski verifikuje kod uremičnih bolesnika, a istovremeno je najsnažniji pojedinačni nezavisni prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja [14, 7]. Poreklo HLK u uremiji je multifaktorijalno. Povećano opterećenje leve komore volumenom ili pritiskom je često udruženo sa povećanim oslobađanjem neurotransmitera, hormona, ili vazoaktivnih supstanci koje imaju direktni ili permisivni efekat na rast kardiomiocita i

intersticijuma. U početnom stadijumu, HLK se razvija kao adaptivni proces koji raspodelom dodatnog opterećenja na veći broj sarkomera smanjuje opterećenje svakog pojedinačnog mišićnog vlakna, omogućava povećanu proizvodnju energije i održavanje normalne sistolne funkcije. Međutim, trajno preopterećenje dovodi do hroničnog energetskog deficita i smrti miocita, što favorizuje proliferaciju fibroblasta sa povećanom sintezom kolagena i ekstracelularnog matriksa i tako kreira patohistološki supstrat maladaptivne faze HLK [15]. Ova konstelacija maladaptivnih

dogadaja može rezultirati u manifestnu dijastolnu disfunkciju, ili čak opasnu sistolnu insuficijenciju.

Bolesnici sa IV i V fazom HBB uključeni u našu studiju imali su značajno veće vrednosti većine ehokardiografskih strukturnih parametara u odnosu na kontrolnu grupu, dok je HLK u skladu sa definisanim kriterijumima bila zastupljena sa 96,8%. Prevalencija HLK kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB u istraživanjima različitih autora nalazi se u opsegu od 40 do 97%. Prema najčešće citiranom istraživanju Foley-a i saradnika, sprovedenom u grupi od 433 bolesnika sa terminalnom fazom HBB, prevalencija HLK na početku dijaliznog lečenja je bila 74% [16]. Međutim, naša grupa bolesnika se u odnosu na bolesnike iz drugih studija odlikovala značajno većom prosečnom starošću i težim stepenom anemije. Dangri sa saradnicima je zabeležio učestalost HLK od 40% u grupi bolesnika sa blagom do umerenom HBB (s-kreatinin 1,5 do 6 mg/l), dok je učestalost HLK u grupi bolesnika sa teškom HBB (s-kreatinin > 6mg/dl) takođe iznosila 97% [17]. I druge opservacione studije sprovedene u grupama bolesnika pre početka dijaliznog lečenja su potvrdile da težina i prevalencija HLK koreliraju sa stepenom funkcionalnog renalnog oštećenja [18-20]. Ispitujući determinante HLK i sistolne disfunkcije kod bolesnika sa različitim stepenom renalne disfunkcije, Grejvs i saradnici su potvrdili da su debljina zida i dimenzije leve komore najveće kod dijaliznih bolesnika, intermedijarne kod bolesnika sa HBB, a najniže u kontrolnoj grupi [18].

Prema našim rezultatima, od ukupnog broja bolesnika sa HLK u 37% slučajeva nađena je koncentrična, dok je 63% imalo ekscentričnu hipertrofiju. U skladu sa ovim saopštenjem, u radu Levina i saradnika zastupljenost ekscentrične hipertrofije kod bolesnika sa ranom fazom HBB i HLK je bila 65% [21], dok su Huting i saradnici prateći grupu normotenzivnih bolesnika zaključili da je ekscentrična hipertrofija predominantna i u terminalnoj fazi HBB [22]. Međutim, sva saopštenja objavljena do sada nisu saglasna: u jednoj studiji Foley-a i saradnika, od 74% bolesnika koji su na početku dijaliznog lečenja imali HLK, 44,3% je imalo karakteristike koncentrične, a 29,6% karakteristike ekscentrične hipertrofije [8]. Slične rezultate prospektivne studije koja je takođe ispitala HLK kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB, objavio je Parfrey sa saradnicima [23]. Kod bolesnika sa HBB srčana hipertrofija se razvija na način uslovljen vrstom mehaničkog stresa. Opterećenje pritiskom koje najčešće nastaje usled hipertenzije ili povećane rigidnosti velikih arterija u

sklopu arterioskleroze, dovodi do paralelnog dodavanja novih sarkomera u zidu leve komore što disproporcionalno povećava debljinu komorskog zida u odnosu na normalan radijus šupljine ($h/r > 0,45$; koncentrična hipertrofija). Hronično opterećenje volumenom usled retencije soli i vode, arteriovenske fistule i anemije dovodi primarno do slaganja novih sarkomera u seriji sa sekundarnim dodavanjem u paralelnom nizu, pa se manifestuje uvećanjem komorske šupljine i povećanjem debljine zida koje je taman dovoljno da čini protivtežu povećanom radijusu ($h/r < 0,45$; ekscentrična hipertrofija) [15]. U odmakloj fazi hronične bubrežne slabosti, HLK se razvija u uslovima istovremenog opterećenja volumenom i pritiskom, kombinujući u različitoj meri karakteristike koncentričnog i/ili ekscentričnog remodeliranja i na taj način se mogu objasniti razlike u dominantnosti jednog ili drugog tipa hipertrofije u brojnim studijama koje se bave ehokardiografskom procenom bubrežnih bolesnika.

Da bi se približnije sagledala uloga pojedinih hemodinamskih i nehemodinamskih faktora u razvoju HLK kod bolesnika sa IV i V stadijumom HBB, kao jedan od ciljeva našeg istraživanja definisali smo određivanje prediktivne vrednosti pojedinih varijabli za IMLK. Statistički značajan uticaj na IMLK pokazali su proteinurija, pad nivoa Hb i porast serumskog kreatinina, jer njihova koegzistencija objašnjava 63% varijabiliteta IMLK kao ishodne varijable. Nedavno su objavljene 2 prospektivne studije sa istovetnim predmetom proučavanja. Yilmaz i saradnici su sprovedeli prospektivnu studiju sa ciljem da determinišu prevalenciju HLK i njene prediktore kod bolesnika sa III-IV stadijumom HBB. Jednogodišnjim praćenjem utvrđen je značajan pad jačine glomerularne filtracije (GFR) uz porast IMLK i porast učestalosti HLK, od 67,6% na početku, do 89,7% na kraju studije ($p=0,01$). Nezavisni prediktori krajnjeg IMLK bili su starost, početni dnevni SKP, početni bazalni CRP i smanjenje GFR tokom perioda praćenja [24]. Druga studija se bavila faktorima rizika i patogenetskim mehanizmima HLK u 2 grupe bolesnika: grupi predijaliznih bolesnika sa III-V stadijumom HBB i grupi bolesnika nakon transplantacije bubrega. Autori su zaključili da su isti mehanizmi uključeni u patogenezu HLK i u predijaliznoj fazi HBB i u posttransplantacionom periodu (starost, hipertenzija, anemija, GFR), ali je značaj proteinurije i povećanog nivoa serumskog kreatinina bio veći nakon renalne transplantacije nego kod bolesnika sa HBB [25]. Nešto ranije, Paoletti i saradnici su objavili svoje istraživanje u heterogenoj grupi bolesnika sa različitim

stadijumima HBB (od I do V): ukupna prevalencija HLK je bila 74%, a IMLK je bio udružen direktno sa starošću, trajanjem arterijske hipertenzije, 24-časovnim SKP, pulsним pritiskom, dnevnim i noćnim SKP i proteinurijom, a indirektno sa CCr i nivoom Hb-a [26].

Naša studija se razlikovala u odnosu na prve dve studije svojim *cross-sectional* dizajnom, a potom i znatno višom prosečnom starošću ispitanika. U statističkoj obradi je korišćena prosečna vrednost krvnog pritiska izmerenog u ambulantnim uslovima, a podaci o prethodnom trajanju hipertenzije, uspešnosti regulacije i korišćenim lekovima zasnivali su se na iskazu samih bolesnika. Nije primenjen 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska, pa je i to verovatno jedan od razloga što se visina krvnog pritiska nije pojavila kao značajan faktor rizika u skladu sa očekivanjima. Pored anemije i nivoa bubrežne funkcije, kao vrlo značajan faktor rizika za razvoj HLK u našem istraživanju se pojavljuje proteinurija: varijabilnošću proteinurije se može objasniti 40% variranja IMLK kao ishodne varijable. Proteinurija i ovom prilikom mora biti interpretirana u odgovarajućem kontekstu. Kod bolesnika sa bubrežnim bolestima koje nisu tipično udružene sa rasprostranjenim vaskularnim promenama (*minimal change disease*), proteinurija odražava strukturalno oštećenje bubrega i nije povezana sa KVB. Međutim, mnogo češće se proteinurija otkriva u kontekstu ekstrarenalnih, sistemskih poremećaja, kao što su dijabetes, hipertenzija ili vaskularna bolest i u takvim stanjima već suptilni porast proteinurije je udružen sa povećanim rizikom KVB (nezavisno od renalne funkcije). U ovom slučaju je proteinurija marker postojeće vaskularne disfunkcije i korelira sa strukturalnim i funkcionalnim integritetom vaskulature. Po jednoj hipotezi, pasaža albumina i drugih makromolekula kroz zid krvnog suda zbog generalizovane vaskularne propustljivosti kulminira inflamatornim odgovorom, akumulacijom lipida i eventualno aterosklerozom. Albuminurija je udružena sa hipertenzijom, senzitivnošću na so, hiperlipidemijom, tipom I *dijabetes mellitus*-a, insulinskom rezistencijom i inflamacijom. Ona ima prediktivnu vrednost za kardijalnu ishemiju i povezana je sa prisustvom vaskularnih kalcifikacija i sa razvojem HLK, mada ova povezanost nije dokazana u svim studijama. Činjenica da već suptilne promene u ekskreciji albumina mogu odražavati duboke fiziološke abnormalnosti, naglašava kompleksnost vaskularne biologije i našeg ograničenog razumevanja povezanosti albuminurije i vaskularne funkcije [25-28].

ZAKLJUČAK

HLK je rana kardiovaskularna abnormalnost koja se brzo razvija tokom progresije HBB, i u osnovi je nastanka uremične kardiomiopatije i posledične dijastolne i/ili sistolne disfunkcije kod bubrežnih bolesnika. Sprovedenim istraživanjem je ustanovljeno da asimptomatski bolesnici sa IV i V fazom HBB u odnosu na kontrolnu grupu imaju značajno veće prosečne vrednosti većine strukturalnih ehokardiografskih parametara leve komore i veću zastupljenost HLK. Kao nezavisni faktori rizika za IMLK (ehokardiografski marker HLK) u našoj studiji izdvojili su se proteinurija, pad GFR i anemija.

Mada je dobro poznato enormno opterećenje kardiovaskularnim faktorima rizika u HBB, brojnost studija koje se bave ovom temom u populaciji predijaliznih bolesnika je ograničena, jer oni ne mogu biti tako striktno praćeni kao bolesnici na hroničnom program dijalize. Da bi usporili ili zaustavili razvoj manifestne KVB, neophodno je već u ranim fazama HBB fokusirati pažnju na prisustvo HLK, identifikovati poznate kardiovaskularne faktore rizika, uključujući hipertenziju, anemiju ili inflamaciju, i korigovati ih raspoloživim terapijskim merama.

LITERATURA

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
2. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.
3. United States Renal Data System Annual Data Report 2008, Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1: S13-S21.
4. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional Cardiac Risk Factors in Individuals with Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2003; 16: 118-27.
5. Sarnak MJ, Levey AS: "Epidemiology of Cardiac Disease" in *Dialysis Patients: Uremia-Related Risk Factors*. *Semin Dial* 1999; 12: 69-76.
6. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S24-S31.
7. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 Suppl 12: S31-S42.
8. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in

- patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186-92.
9. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S78-S85.
 10. Amann K, Schwarz U, Törnig J, Stein G, Ritz E: Anomalies cardiaques au cours de l'uremie chronique, in *Actualites nephrologiques Jean Hamburger, Medecine-Sciences, 1997, Flammarion, Paris, pp. 1-15.*
 11. Parfrey PS, Collingwood PR, Foley N, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1328-31.
 12. Devereux R, Reichek. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 614-61.
 13. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8.
 14. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 27: 1561-6.
 15. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
 16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23.
 17. Dangri P, Agarwal S, Kalra OP, Rajpal S. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian J Nephrol* 2003; 13: 92-7.
 18. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-76.
 19. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-8.
 20. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
 21. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
 22. Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-90.
 23. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1277-85.
 24. Yilmaz BA, Mete T, Dincer I, Kutlay S, Sengül S, Keven K, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2007; 29: 303-7.
 25. Tomilina NA, Storozhakov GI, Gendlin GE, Badaeva SV, Zhidkova DA, Kim IG, et al. Risk factors and pathogenetic mechanisms of left ventricular hypertrophy in progressive chronic kidney disease and after transplantation of the kidney. *Ter Arkh* 2007; 79: 34-40.
 26. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P. Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 320-7.
 27. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 806-12.
 28. Lieb W, Mayer Br, Stritzke J, Doering A, Hense HW, Loewel H, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2780-7.