



Povezanost vrste rastvora za dijalizu sa stepenom kardiovaskularnih promena kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi

Correlation between dialysis solution type and cardiovascular morbidity rate in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis

Verica Stanković-Popović*, Đoko Maksić†, Žarko Vučinić‡, Toplica Lepić§, Dragan Popović||, Biljana Miličić¶

Vojnomedicinska akademija, *Funkcijska dijagnostika i kabinet za nefrologiju, †Sektor za lečenje, ‡Funkcijska dijagnostika za kardiologiju, §Klinika za neurologiju, Beograd; Klinički centar Srbije, ||Institut za bolesti digestivnog sistema, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd; Stomatološki fakultet, ¶Institut za informatiku, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bolesnici koji se leče peritoneumskom dijalizom (PD) imaju značajno povišen rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti. Cilj rada bio je da se utvrde kardiovaskularne promene kod bolesnika na kontinuiranoj ambulatnoj peritoneumskoj dijalizi (KAPD), kao i postojanje eventualnih razlika u njihovom prisustvu zavisno od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD. **Metode.** Analitičkom studijom preseka obuhvaćena su ukupno 42 bolesnika lečena više od godinu dana putem KAPD (dijalizni staž: 3 ± 2 godine). Pri tome, kod polovine bolesnika, prosečne starosti $47,43 \pm 12,87$ godine, primenjivani su bioinkompatibilni rastvori za PD (kiseli standardni rastvori: PDB-1); kod druge polovine bolesnika prosečne starosti $68,62 \pm 13,98$ god. primenjivani su biokompatibilniji rastvori za PD (neutralni rastvori sa znatno manjom koncentracijom degradacionih produkata glukoze, $1,25$ mmol/l Ca^{2+} i 40 mmol/l laktata: PDB-2). Prosečan broj epizoda peritonitisa u obe grupe ispitanika bio je sličan: 1 epizoda na 36–44 meseca lečenja. Kontrolnu grupu činio je 21 bolesnik u stadijumu III-IV hronične bubrežne insuficijencije (jačina glomerulske filtracije: $22,19 \pm 10,73$ ml/min), prosečne starosti $65,29 \pm 13,74$ godine. Svim bolesnicima urađena je transtorakalna ehosonografija i utvrđena ejekciona frakcija (EF) leve komore, postojanje hipertrofije leve komore (HLK) i kalcifikacije u zidu ili srčanim zaliscima (VK), kao i doplerohosonografija krvnih sudova vrata kojom se merena debljina intimomedijalnog kompleksa (IMK) nad *a. carotis communis*, stepen suženja lumena arterije i prisustvo kalcifikovanih ateros-

klerotskih plakova. **Rezultati.** Vrednosti EF bili su: kod PDB-1 $62,05 \pm 5,65\%$; kod PDB-2 $53,43 \pm 7,47\%$; u kontrolnoj grupi $56,71 \pm 8,12\%$ (Bonferroni test, $p = 0,001$). HLK zabeležena je u PDB-1 grupi kod $47,6\%$ bolesnika, u PDB-2 grupi kod $61,9\%$ bolesnika i u kontrolnoj grupi kod $52,4\%$ bolesnika (χ^2 test; $p = 0,639$). Detektovane su VK kod $52,4\%$ bolesnika u PDB-1 grupi kod $42,9\%$ bolesnika u PDB-2 grupi i kod $23,8\%$ bolesnika iz kontrolne grupe (χ^2 test; $p = 0,776$). Debljina IMK iznosila je u PDB-1 grupi $1,26 \pm 0,54$ mm, u PDB-2 grupi $1,23 \pm 0,32$ mm i u kontrolnoj grupi $1,25 \pm 0,27$ mm (Bonferroni test; $p = 0,981$). Stepent suženja lumena arterije: bio je u PDB-1 grupi $13,78 \pm 18,26\%$, u PDB-2 grupi $18,57 \pm 22,98\%$ i u kontrolnoj grupi $25,00 \pm 28,02\%$ (Kruskal Wallis test; $p = 0,413$). Kalcifikovani aterosklerotski plakovi detektovani su kod $61,9\%$ bolesnika u PDB-1 grupi, kod $85,7\%$ bolesnika u PDB-2 grupi i kod 81% bolesnika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,159$). **Zaključak.** PD dodatno doprinosi oboljevanju kardiovaskularnog sistema kod bolesnika sa HBI, naročito preko uticaja na EF srca i perifernu ateroskleroza. Pri tome, starost bolesnika na KAPD u većoj meri utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i kardiovaskularnog oboljenja nego dužina vremenskog dijaliziranja i biokompatibilnost korišćenih rastvora.

Ključne reči: dijaliza, peritoneumska, ambulatna, kontinuirana; kardiovaskularne bolesti; morbiditet; rastvori, dijalizni; rizik, procena.

Abstract

Background/Aim. Peritoneal dialysis (PD) patients have an increased risk for cardiovascular diseases. The aim of the study was to evaluate the cardiovascular changes in patients undergoing chronic PD and the eventual existing differences depending on biocompatibility of dialysis solutions.

Methods. After 3 ± 2 years of starting PD, 21 PD patients on the treatment with bioincompatible dialysis solutions (conventional glucose-based solutions: PDB-1), average age 47.43 ± 12.87 years, and 21 PD patients on the treatment with biocompatible dialysis solutions (neutral solutions with lower level of glucose degradation products, lower concentration of Ca^{2+} and neutral pH: PDB-2), average age

68.62±13.98 years, participated in the longitudinal study. The average number of episodes of peritonitis was similar in both groups: 1 episode per 36 months of the treatment. The control group included 21 patients with preterminal phase of chronic renal failure (Glomerular Filtration Rate: 22.19±10.73 ml/min), average age 65.29± 13.74 years. All the patients underwent transthoracic echocardiography (in order to detect: ejection fraction (EF), left ventricular hypertrophy (LVH), and valvular calcification (VC) and B-mode ultrasonography of common carotid artery (CCA): IMT, lumen narrowing, and plaque detection. **Results.** The values of EF were: in PDP-1 group 62.05±5.65%, in PDP-2 group 53.43±7.47%, and in the control group 56.71±8.12% (Bonferroni test, $p = 0.001$). The recorded LVH was: in PDP-1 group in 47.6% of the patients; in PDP-2 group in 61.9% of the patients; and in control the group in 52.4% (χ^2 test; $p = 0.639$). The detected VC was: in PDP-1 in 52.4% of the patients, in PDP-2 group in 42.9% of the patients, and in the control group in 23.8% of the patients (χ^2 test; $p = 0.776$). The IMT was: in PDP-1 group 1.26±0.54 mm,

in PDP-2 group 1.23±0.32, and in the control group 1.25±0.27 mm (Bonferroni test; $p = 0.981$). An average lumen narrowing was: in PDP-1 group 13.78±18.26%, in PDP-2 group 18.57±22.98%, and in the control group 25.00±28.02% (Kruskal Wallis test; $p = 0.413$). Calcified plaques of CCA were detected in PDP-1 group in 61.9% of the patients, in PDP-2 group in 85.7%, of the patients and in the control group in 81% of the patients (χ^2 test; $p = 0.159$). **Conclusion.** Generally, PD had a significant influence on cardiovascular morbidity in the treated patients, especially on the left ventricular function and peripheral atherosclerosis. The age of the patients had more influence on acceleration of atherosclerosis than the length of dialysis or biocompatibility of dialysis solutions.

Key words:
peritoneal dialysis, continuous ambulatory;
cardiovascular diseases; morbidity; dialysis solutions;
risk assessment.

Uvod

Peritoneumska dijaliza (PD) danas predstavlja komplementarnu metodu hemodijalizi i transplantaciji bubrega u lečenju bolesnika sa terminalnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI). Zahvaljujući brojnim inovacijama na polju sistema i rastvora za PD, uvođenju koncepta adekvatnosti, smanjenju stope infektivnih komplikacija i dobroj rehabilitaciji bolesnika, broj bolesnika lečenih ovom metodom iz godine u godinu se permanentno povećava. Preko 150 000 bolesnika širom sveta leči se nekom od metoda hronične PD¹.

Iako je lečenje PD rezultovalo boljim preživljavanjem tokom prve dve godine lečenja u poređenju sa lečenjem hemodijalizom, smrtnost bolesnika koji se nalaze na lečenju PD i dalje je neprihvatljivo visoka, približna sa malignim tumorima u odmaklim stadijumima². Godišnja stopa smrtnosti bolesnika na PD iznosi preko 20%^{3,4}, pri čemu oko 60% bolesnika umire od kardiovaskularnih bolesti (KV)⁵⁻⁷. Potrebno je istaći da 20–40% bolesnika na PD ima ishemijsku bolest srca (IBS)⁸⁻¹⁰, a godišnja stopa smrtnosti od KV bolesti tih bolesnika je oko 15 puta veća u odnosu na tu stopu u opštoj populaciji³. Glavni uzrok povećanog obolevanja od KV bolesti i visoke stope smrtnosti tih bolesnika je brza progresija ateroskleroze¹¹⁻¹⁴. Bolesnici sa HBI ne samo da su u najvišoj opasnosti od nastanka neželjenih KV događaja¹⁵, kao što je IBS¹⁶, nego imaju i veoma visoku stopu smrtnih ishoda u toku akutnih koronarnih događaja¹⁷.

Prevalencija tradicionalnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze kod bolesnika na dijalizi je visoka¹⁸. Kod ovih bolesnika može se naći većina faktora rizika prisutnih i kod bolesnika sa HBI, kao što su dislipidemija, hiperinsulinemija, gojaznost, dijabetes, opterećenje volumenom, hipertenzija, hipertrofija leve komore (LK), srčana slabost, hiperhomocisteinemija, poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora i kalcifikacije tkiva, oksidativni stres, pušenje i dr.^{19,20}. Usled opterećenja glukozom PD može biti uzrok značajnijeg dejs-

tva nekoliko faktora rizika, kao što su dislipidemija (visoki nivoi ukupnog i LDL holesterola, apolipoproteina B i triglicerida i snižen nivo HDL holesterola), hiperinsulinemija, kao i intolerancija glukoze, sa stvaranjem uznapredovalih krajnjih produkata glikosilacije (*advanced glycation end product* – AGE)^{19,21}.

Faktori rizika potencirani su ubrzanom aterosklerozom, dužinom lečenja dijalizom i prethodnom primenom imunosupresivnih lekova. Korekcijom faktora rizika moglo bi se postići značajno smanjenje stope smrtnosti zbog KV bolesti i bitno poboljšati kvalitet života bolesnika.

Cilj rada bio je da se utvrde KV promene kod bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj PD (KAPD), kao i postojanje eventualnih razlika u njihovom prisustvu u zavisnosti od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD.

Metode

Istraživanje je sprovedeno u ambulanti za PD funkcijske dijagnostike za nefrologiju Dijagnostičko-polikliničkog centra Vojnomedicinske akademije, uz saradnju kardiologa i neurologa Vojnomedicinske akademije, u periodu od početka 2005. do sredine 2006. godine.

Analitičkom studijom preseka obuhvaćena su 42 bolesnika (26 muškaraca i 16 žena) duže od godinu dana lečena hroničnim programom PD po metodi KAPD. Njih 21 (50%) koristilo je biokompatibilne rastvore za PD (standardni kiseli rastvori različitih koncentracija glukoze sa 1,75 mmol/l Ca²⁺ i 35 mmol/l laktata kao pufera), dok je preostali 21 bolesnik (50%) bio na biokompatibilnijim rastvorima za PD (neutralni rastvori sa znatno manjom koncentracijom degradacionih produkata glukoze, 1,25 mmol/l Ca²⁺ i 40 mmol/l laktata). Kontrolnu grupu činio je 21 bolesnik (17 muškaraca i 4 žene) u HBI sa klirensom kreatinina 30–15 ml/min (III-IV stadijum HBI).

Rezidualna bubrežna funkcija, kako kod bolesnika na KAPD tako i u kontrolnoj grupi, procenjavana je izračunava-

njem klirensa kreatinina i ureje metodom skupljanja urina tokom 24 sata (izračunavanjem jačine glomerulske filtracije – JGF) i, preciznije, određivanjem klirensa cistatina C posredstvom merenja njegove koncentracije u serumu standardnom biohemijском metodom (ref. vrednost 0,53–0,95 mg/l).

Zahvaćenost krvnih sudova procesom ateroskleroze kod svih bolesnika na KAPD i u kontrolnoj grupi procenjivana je kolor dopler ehosonografijom karotidnih arterija na aparatu Toshiba Powervision 7 000, sa osvrtom na sledeće parametre: kvantitativno merenje u mm debljine intimomedijalnog kompleksa (IMK) nad *a. carotis communis* (normalna debljina do 0,8 mm), kvalitativno prisustvo kalcifikovanih ateroskleroznih plakova (+/-) i kvantitativno merenje stepena suženja lumena arterije (%).

U cilju procene promena na miokardu, svim bolesnicima na KAPD, kao i u kontrolnoj grupi, rađena je transtorakna ehokardiografija na aparatu Toshiba Powervision 7 000, sa osvrtom na sledeće parametre: kvantitativno merenje ejeckione frakcije (EF) miokarda kao parametra funkcije LK (normalna vrednost 64±10%), kvalitativno određivanje prisustva hipertrofije LK (+/-) i kvalitativno određivanje postojanja kalcifikacija valvula ili anulusa, te eventualno postojanje kalcifikacija u samom miokardu (+/-).

Za statističku obradu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike (aritmetička sredina, medijana, mere varijabiliteta: standardna devijacija (SD), minimalna i maksimalna vrednost), dok su za testiranje hipoteza korišćeni sledeći testovi: χ^2 test, Mann Whitney *U* test, jednofaktorska analiza varijanse – Bonferroni test i Kruskal Wallisov test. Za analizu povezanosti varijabli korišćene su univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Nivo verovatnoće nulte hipoteze manji od 0,05 ($p < 0,05$) smatran je statistički značajnim.

Rezultati

Između posmatranih grupa ispitanika na hroničnom programu PD dijalize: sa bioinkompatibilnim i biokompati-

bilnijim rastvorima i kontrolne grupe ispitanika sa HBI, uočena je statistički značajna razlika u starosti ispitanika (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,000$). Međugrupnom analizom nađeno je da su ispitanici na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima bili statistički značajno mlađi (47,43±12,87 godina), kako od ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (68,62±13,98 godina) (Bonferroni test; $p = 0,000$), tako i od ispitanika u kontrolnoj grupi (65,29±13,74 godina) (Bonferroni test; $p = 0,000$). Između ispitanika u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima razlika nije bila statistički značajna (Bonferroni test; $p = 0,989$) (tabela 1).

Zastupljenost ispitanika po polu nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i ispitanika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,129$). U sve tri grupe više su bili zastupljeni oboleli muškog pola (tabela 1).

Između ispitanika u posmatranim grupama uočena je statistički značajna razlika u osnovnoj bolesti (χ^2 test; $p = 0,012$). U grupi bolesnika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima najviše ispitanika bolovalo je od hroničnog glomerulonefritisa (GMN chr) (47,6%). Kod ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima 47,6% ispitanika imalo je nefroangiosklerozu, a 38,1% dijabetesnu nefropatiju. U kontrolnoj grupi najviše ispitanika (42,9%) bilo je sa nefroangiosklerozom (tabela 1).

Nije uočena statistički značajna razlika u dužini dijaliznog staža (Mann Whitney *U* test; $p = 0,102$), kao ni u broju epizoda peritonitisa na godišnjem nivou između navedenih podgrupa ispitanika na hroničnom programu PD (Mann Whitney *U* test; $p = 0,606$) (tabela 1).

Dnevna diureza, JGF i serumski nivo cistatina C očekivano su se statistički značajno razlikovali između sve tri posmatrane grupe. Ispitanici u kontrolnoj grupi imali su statistički značajno više vrednosti navedenih parametara, kako u odnosu na ispitanike na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,000$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,000$ i jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,000$), tako

Tabela 1

Opšte karakteristike ispitanika

| Parametri | Grupe bolesnika | | |
|--|--|--|-----------------|
| | dijaliza bioinkompatibilnim rastvorima | dijaliza biokompatibilnijim rastvorima | kontrolna grupa |
| Broj ispitanika | 21 | 21 | 21 |
| Starost (godine) (\bar{x} ±SD) | 47,43±12,87 | 68,62±13,98 | 65,29±13,74 |
| Pol [n (%)] | | | |
| muškarci | 11 (52,4%) | 15 (71,4%) | 17 (81,0%) |
| žene | 10 (47,6%) | 6 (28,6%) | 4 (19,0%) |
| Osnovna bubrežna bolest [n (%)] | | | |
| dijabetesna nefropatija | 5 (23,8%) | 8 (38,1%) | 5 (23,8%) |
| hronični glomerulonefritis | 10 (47,6%) | 2 (9,5%) | 5 (23,8%) |
| nefroangioskleroza | 1 (4,8%) | 10 (47,6%) | 9 (42,9%) |
| balkanska endemska nefropatija | 3 (14,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| nefrolitijaza | 1 (4,8%) | 1 (4,8%) | 2 (9,5%) |
| nepoznat uzrok | 1 (4,8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Dužina dijaliznog staža (godine) (\bar{x} ±SD) | 3,14±2,73 | 3,95±2,44 | / |
| Broj epizoda peritonitisa/godini (\bar{x} ±SD) | 0,27±0,33 | 0,33±0,40 | / |
| Dnevna diureza (l) (\bar{x} ±SD) | 0,64±0,72 | 0,65±0,59 | 2,00±0,72 |
| Jačina glomerularne filtracije (ml/min) (\bar{x} ±SD) | 1,65±2,09 | 2,41±2,77 | 22,19±10,73 |
| Cistatin C (mg/l) (\bar{x} ±SD) | 6,23±1,62 | 5,36±1,31 | 2,13±0,99 |

i ispitanike na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,000$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,000$ i Bonferroni test; $p = 0,000$). Između ispitanika na PD sa različitim rastvorima, razlika u vrednostima ovih parametara nije se statistički značajno razlikovala (Bonferroni test; $p = 0,998$, Kruskal Wallisov test; $p = 0,336$ i Bonferroni test; $p = 0,113$) (tabela 1).

Kod svih ispitanika na PD (sa bioinkompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima), kao i u kontrolnoj grupi, dobijene su veće vrednosti debljine IMK (mm) u odnosu na normalu, koje se nisu statistički značajno razlikovale između navedene tri grupe ispitanika (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,981$). U svim grupama vrednosti ovog parametra bile su slične, s najvećim varijabilitetom i rasponom vrednosti u grupi bolesnika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima (tabela 2).

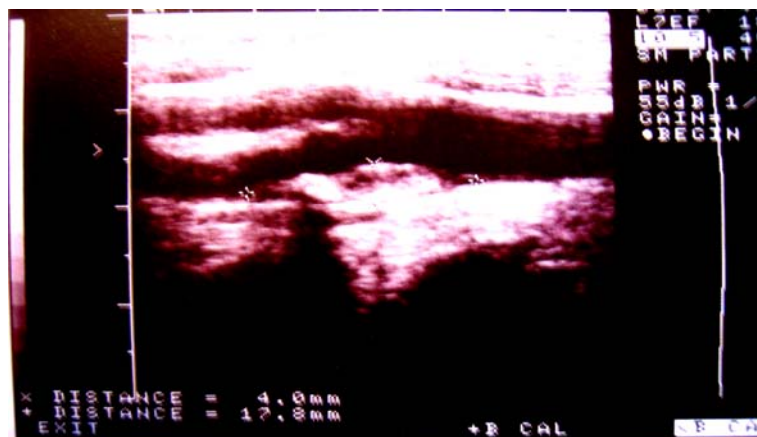
70%, a u kontrolnoj grupi ispitanika maksimalno suženje bilo je 90% (tabela 2). Slika 1 prikazuje stenozu unutrašnje karotidne arterije u rasponu 50–70%.

Zastupljenost ispitanika sa prisutnim kalcifikovanim plakovima u karotidama nije se statistički značajno razlikovala između posmatranih grupa ispitanika (χ^2 test; $p = 0,159$). Analizom dobijenih podataka zapaženo je da su ispitanici sa takvim promenama na karotidama najmanje bili zastupljeni u grupi ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima, dok je u ostale dve grupe njihova zastupljenost bila približno ista. Prisutne kalcifikate na karotidama imalo je 61,9% ispitanika u grupi na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima, 85,7% ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima i 81% ispitanika u kontrolnoj grupi (tabela 2). Aterosklerotski plak u unutrašnjoj karotidnoj arteriji prikazan je na slici 1.

Tabela 2

Parametri kardiovaskularnih oboljenja kod bolesnika na hroničnom programu peritoneumske dijalize zbog hronične bubrežne insuficijencije

| Parametri | Grupe bolesnika | | |
|--|---|---|--------------------------|
| | dijaliza bioinkompatibilnim rastvorima (n = 21) | dijaliza biokompatibilnijim rastvorima (n = 21) | kontrolna grupa (n = 21) |
| Debljina intimomedijalnog kompleksa ($\bar{x} \pm SD$) | 1,26 \pm 0,54 | 1,23 \pm 0,32 | 1,25 \pm 0,27 |
| Stepen suženja karotida (%) ($\bar{x} \pm SD$) | 13,78 \pm 18,26 | 18,57 \pm 22,98 | 25,00 \pm 28,02 |
| Prisustvo kalcifikovanih plakova [n (%)] | 13 (61,9%) | 18 (85,7%) | 17 (81%) |
| Ejeksiona frakcija (%) ($\bar{x} \pm SD$) | 62,05 \pm 5,65 | 53,43 \pm 7,47 | 56,71 \pm 8,12 |
| Hipertrofija leve komore [n (%)] | 10 (47,6%) | 13 (61,9%) | 11 (52,4%) |
| Kalcifikacija zalistaka [n (%)] | 11 (52,4%) | 11 (52,4%) | 9 (42,9%) |



Sl. 1 – Aterosklerotski plak na bifurkaciji koji se proteže i u unutrašnju karotidnu arteriju

Stepen suženja karotida (%) nije se statistički značajno razlikovao između obe podgrupe ispitanika na dijalizi i kontrolne grupe (Kruskal Wallisov test; $p = 0,413$). Analizom dobijenih vrednosti zapažen je veliki varijabilitet u vrednostima tog parametra unutar sve tri posmatrane grupe, sa najvišim vrednostima tog parametra kod ispitanika u kontrolnoj grupi. U sve tri grupe bilo je ispitanika bez suženja karotida. Kod ispitanika na PD sa bioinkompatibilnim rastvorima najveći stepen suženja karotide iznosio je 45%, u grupi sa biokompatibilnijim rastvorima maksimalno suženje iznosilo je

Između obe podgrupe ispitanika na PD i bolesnika u kontrolnoj grupi uočena je statistički značajna razlika u vrednostima EF (jednofaktorska analiza varijanse; $p = 0,001$). Najniže vrednosti ovog parametra imali su ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (53,43 \pm 7,47%), a najviše ispitanici na dijalizi sa bioinkompatibilnim rastvorima (62,05 \pm 5,65%). Međugrupnom analizom, statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra uočena je između ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnijim i bioinkompatibilnim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,001$), dok između ispitanika

u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (Bonferroni test; $p = 0,427$), razlika u vrednostima ovog parametra nije bila statistički značajna (tabela 2).

Nije uočena statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika sa hipertrofijom LK i kalcifikacijama zalistaka između posmatranih podgrupa na PD i bolesnika u kontrolnoj grupi (χ^2 test; $p = 0,639$ i $p = 0,776$). Najveći broj ispitanika imao je hipertrofiju LK u grupi na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (61,9%), zatim u kontrolnoj grupi (52,4%), dok je u grupi na dijalizi sa bioinkompatibilnim rastvorima sa hipertrofijom LK bilo manje od polovine ispitanika (47,6%). Ehokardiografski nalaz hipertrofije LK prikazan je

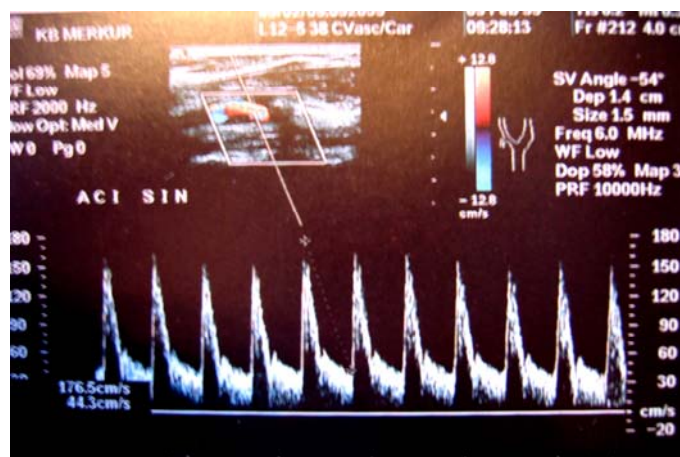
na slici 3. Najmanji broj ispitanika sa prisutnim kalcifikacijama srčanih zalistaka bio je u kontrolnoj grupi (42,9%), dok je u podgrupama na PD zastupljenost ispitanika sa kalcifikacijom zalistaka bila ista i iznosila je 52,4% (tabela 2).

Ispitivanjem uticaja dužine dijaliznog staža na KV morbiditet, univarijantnom regresionom analizom, nije nađen statistički značajan uticaj ovog parametra ni na jedan od posmatranih ultrazvučnih parametara srca i krvnih sudova: debljine IMK, stepena suženja karotida, prisustva kalcifikovanih plakova, EF, hipertrofije LK i kalcifikacije zalistaka (tabela 3).

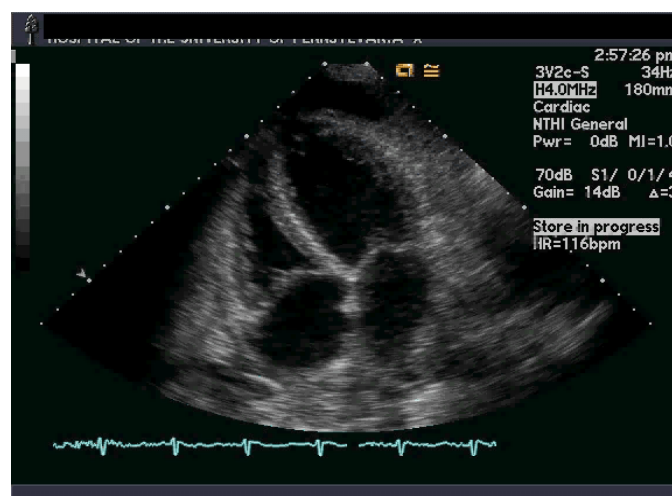
Tabela 3

Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja dužine dijaliznog staža na kardiovaskularne promene

| Parametri | Koeficijent regresije (R) | Nestandardizovani koeficijent B | Značajnost (p) |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Debljina intimomedijalnog kompleksa | -0,115 | -0,678 | 0,467 |
| Stepen suženja karotida | 0,040 | 0,005 | 0,800 |
| Prisustvo kalcifikovanih plakova | -0,85 | -0,496 | 0,591 |
| Ejekciona frakcija | -0,241 | 0,079 | 0,124 |
| Hipertrofija leve komore | -0,288 | -1,481 | 0,064 |
| Kalcifikacija zalistaka | -0,111 | -0,568 | 0,484 |



Sl. 2 – Doplerski sprektar pri stenozu unutrašnje karotidne arterije



Sl. 3 – Ehokardiografska slika hipertrofije leve komore

Univarijantnim regresionim modelom nađeno je da starost ispitanika statistički značajno utiče na vrednosti EF miokarda, debljinu IMK (mm), stepen suženja karotida i prisustvo kalcifikovanih plakova. Svi ovi faktori ušli su u multivarijantni regresioni model kojim su izdvojeni nezavisni faktori, a to su bili EF i prisustvo kalcifikovanih plakova. Dobijeni negativni predznak koeficijenta korelacije ukazuje da su stariji ispitanici imali manje vrednosti EF i veću učestalost pojavljivanja kalcifikovanih plakova (tabele 4 i 5).

Uprkos velikom napretku tehnologije dijalize tokom poslednjih 20 godina stopa mortaliteta bolesnika na PD još uvek je neprihvatljivo visoka. Pronalazak faktora koji su odgovorni za loš ishod lečenja dijalizama od velike je važnosti za efikasnije lečenje tih bolesnika.

U ovoj longitudinalnoj studiji preseka ispitivani su parametri procesa ateroskleroze i promene na srcu kod ispitanika na KAPD zavisno od biokompatibilnosti korišćenih rastvora za PD, kao i kod bolesnika sa HBI III-IV stadijuma (kontrolna grupa).

Tabela 4
Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja starosti ispitanika na kardiovaskularne promene

| Parametri | Koeficijent regresije (R) | Nestandardizovan koeficijent B | Značajnost (p) |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|
| Debljina intimomedijalnog kompleksa | 0,283 | 11,848 | 0,025 |
| Stepen suženja karotida | 0,343 | 0,238 | 0,006 |
| Prisustvo kalcifikovanih plakova | -0,548 | -20,796 | 0,591 |
| Ejekcione frakcije | -0,462 | -0,952 | 0,000 |
| Hipertrofija leve komore | -0,150 | -4,849 | 0,242 |
| Kalcifikacija zalistaka | -0,085 | -2,745 | 0,508 |

Tabela 5
Rezultati multivarijantne regresione analize korišćene za ispitivanje uticaja starosti ispitanika na kardiovaskularne promene

| Parametri | Koeficijent regresije (R) | Nestandardizovani koeficijent B | Značajnost (p) |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|
| Debljina intimomedijalnog kompleksa | -0,012 | -0,498 | 0,917 |
| Stepen suženja karotida | 0,061 | 0,042 | 0,590 |
| Ejekciona frakcija | -0,289 | -0,595 | 0,007 |
| Prisustvo kalcifikovanih plakova | -0,340 | -12,90 | 0,01 |

Biokompatibilnost rastvora za PD, kao i primena same PD, statistički značajano su uticale samo na vrednost EF bez obzira na prisustvo svih ostalih faktora (tabela 6).

U pogledu opštih karakteristika grupa bolesnika u našoj studiji (tri grupe), važno je istaći činjenicu da je uočena statistički značajna razlika u starosti ispitanika. Međugrupnom anali-

Tabela 6
Rezultati univarijantne regresione analize korišćene za analizu uticaja primene dijalize kao i biokompatibilnosti rastvora za peritoneumsku dijalizu na kardiovaskularne promene

| Parametri | Koeficijent regresije (R) | Nestandardizovani koeficijent B | Značajnost (p) |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|
| Debljina intimomedijalnog kompleksa | -0,010 | -0,021 | 0,938 |
| Stepen suženja karotida | 0,007 | 0,196 | 0,123 |
| Prisustvo kalcifikovanih plakova | -0,183 | -0,350 | 0,152 |
| Ejekciona frakcija | -0,278 | -0,029 | 0,028 |
| Hipertrofija leve komore | -0,039 | -0,064 | 0,762 |
| Kalcifikacija zalistaka | 0,078 | 0,127 | 0,545 |

Diskusija

Najstariji dijalizni modalitet lečenja bolesnika sa terminalnim stadijumom bubrežne i srčane slabosti je PD. Zahvaljujući jednostavnosti sprovođenja dijaliznih izmena, kontinuiranoj svakodnevnoj ultrafiltraciji i dijalizi, malim oscilacijama intravaskularnog volumena i odsustvu potrebe za kreiranjem stalnog vaskularnog pristupa KAPD često predstavlja metodu izbora u lečenju bolesnika sa terminalnom bubrežnom i srčanom insuficijencijom^{22,23}.

zom nađeno je da su ispitanici na PD sa bioinkompatibilnijim rastvorima bili statistički značajno mlađi (47,43±12,87 god.), kako od ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima (68,62±13,98 god.), tako i od ispitanika u kontrolnoj grupi (65,29±13,74 god.). Između ispitanika u kontrolnoj grupi i ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima razlika nije bila statistički značajna. Ova činjenica veoma je važna za donošenje svih narednih zaključaka vezanih za ubrzanje ateroskleroze i promena na miokardu kod bolesnika na KAPD i ona verovatno predstavlja razlog što u našoj studiji, uprkos pozitivnom trendu,

nije u svim navedenim parametrima dobijena očekivana statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

Učestalost ispitanika po polu, nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika na PD sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i ispitanika u kontrolnoj grupi. U sve tri grupe više su bili zastupljeni oboleli muškog pola.

Međutim, između ispitanika u posmatranim grupama uočena je statistički značajna razlika u osnovnoj bolesti. U grupi ispitanika na PD sa biokompatibilnim rastvorima najviše bolesnika imalo je GMN *chr* (47,6%). Kod ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima 47,6% ispitanika imalo je nefroangiosklerozu, a 38,1% dijabetesnu nefropatiju. U kontrolnoj grupi bilo je najviše ispitanika (42,9%) sa nefroangiosklerozom. Ta razlika se može objasniti činjenicom da su bolesnici u kontrolnoj grupi, kao i oni na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, statistički značajno bili stariji. Naime, poznato je da je kod mlađih osoba najčešći uzrok otkazivanja rada bubrega GMN *chr*, dok su u starijoj populaciji bolesnika najčešći uzroci: hipertenzija, renovaskularne bolesti i tip II šećerne bolesti²⁴. Ova činjenica može biti doprinoseći faktor u zaključivanju zbog čega nije dobijena očekivana statistički značajna razlika u pogledu ispitivanih pojedinih parametara ubrzane ateroskleroze i promena na srcu između ispitivanih grupa vezano za biokompatibilnost rastvora za PD (za nefroangiosklerozu i dijabetesnu nefropatiju dokazan je ubrzan proces ateroskleroze i KV bolesti).

Rezidualna bubrežna funkcija (RBF) u prvim godinama lečenja PD predstavlja značajan dodatni faktor u ostvarivanju adekvatnosti PD, sa doprinosom 20–50%. Pri tome, treba istaći činjenicu da je doprinos RBF u kontroli uremije i volumnog statusa organizma značajno veći u odnosu na udeo peritoneumskih klirensa u ostvarivanju adekvatne doze dijalize, što se vidi i kroz preživljavanje bolesnika na KAPD. Naime, bolesnici sa renalnim doprinosom u ostvarenju ukupnih ciljnih klirensa imaju bolje preživljavanje u odnosu na bolesnike koji su ciljne klirensa ostvarili isključivo preko peritoneumske membrane²⁵. Svi naši bolesnici na PD imali su očuvanu rezidualnu dnevnu diurezu koja se statistički nije razlikovala poređenjem između podgrupa sa različitim rastvorima za dijalizu (prosečna vrednost dnevne diureze u podgrupi na biokompatibilnim rastvorima iznosila je 0,64±0,72 l, dok kod bolesnika na biokompatibilnijim rastvorima iznosila je 0,65±0,59 l).

Očekivano, nađena je statistički značajna razlika u pogledu dnevne diureze i RBF (procenjivane preko JGF i serumskog nivoa cistatina C) između obe podgrupe ispitanika i kontrolne grupe, dok su između dve podgrupe ispitanika sa različitim rastvorima za PD navedeni parametri pokazivali približno iste vrednosti.

Glavni uzrok morbiditeta i letaliteta bolesnika na dijalizi je brza progresija ateroskleroze¹¹. Kod bolesnika na KAPD sa aterosklerotskim vaskularnim bolestima ukupna godišnja stopa smrtnosti iznosi 21%, a smrtnost od KV bolesti 14%^{26–30}. U našoj studiji, kod svih ispitanika na PD (sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima), kao i u kontrolnoj grupi, dobijene su veće vrednosti debljine IMK (mm) u odnosu na normalu i nisu se statistički značajno razlikovale između posmatrane navedene tri grupe ispitanika. Ni

stepen suženja karotida (%), kao ni prisustvo kalcifikovanih ateromatoznih plakova (%) nije se statistički značajno razlikovao između ispitanika na dijalizi sa biokompatibilnim i biokompatibilnijim rastvorima i kontrolne grupe ispitanika. Analizom dobijenih vrednosti zapažamo veliki varijabilitet u vrednostima ovih parametara unutar sve tri posmatrane grupe, sa trendom najvećih vrednosti tih parametara kod ispitanika sa HBI III-IV stadijuma. S obzirom da je kontrolna grupa bolesnika bila približno iste starosti kao i grupa bolesnika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, može se pretpostaviti da navedeni parametri procesa ateroskleroze u velikoj meri zavise od starosti bolesnika, a da biokompatibilnost rastvora za PD može pozitivno uticati na usporavanje tog procesa, tj. biokompatibilni rastvori za PD ga ubrzavaju.

Prema brojnim radovima, hipertrofija LK zastupljena je kod 75–95% bolesnika na hroničnoj PD^{4,6,31}. Hipertrofija LK je faktor rizika za IBS i prediktor smanjenja EF u opštoj populaciji, kao i ukupnog i KV mortaliteta bolesnika na PD^{6,7,32}. Mada je u našoj studiji zabeležena hipertrofija LK u najvećem procentu upravo u grupi ispitanika na PD sa biokompatibilnijim rastvorima, nije uočena statistički značajna razlika poređenjem zastupljenosti ovog parametara između sve tri grupe bolesnika. Ista situacija zabeležena je i prilikom analiziranja prisustva kalcifikacija srčanih zalistaka između ispitivanih grupa. Međutim, uočena je statistički značajna razlika u vrednostima EF između sve tri posmatrane grupe ispitanika. Najniže vrednosti ovog parametra imali su ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnijim rastvorima (53,43±7,47%), a najviše ispitanici na dijalizi sa biokompatibilnim rastvorima (62,05±5,65%). Ovi paradokсни rezultati najverovatnije su posledica činjenice da su u našoj studiji najstariji bolesnici bili na biokompatibilnijim rastvorima za PD, te je zbog toga kod njih očekivano slabija funkcija LK, tj. biokompatibilnost rastvora za PD nije mogla u dovoljnoj meri da utiče pozitivno na ovaj parametar i da zamari fiziološki proces starenja.

Na osnovu rezultata regresionih analiza kojima je utvrđivano koji faktor više utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i povećanog KV morbiditeta, uočava se da dužina dijaliznog staža i biokompatibilnost rastvora za PD nemaju značajnog uticaja, za razliku od starosti bolesnika. Validnost ovakvog zaključka ostavlja neke nedoumice koje se mogu razjasniti činjenicom da su u startu grupe bile statistički značajno različite u pogledu starosti bolesnika. Takođe, stariji ispitanici su dobijali biokompatibilnije rastvore, što smanjuje mogućnost pozitivnog uticaja takve terapije na suzbijanje ateroskleroze. Ovakvi rezultati upućuju na neophodnost primene biokompatibilnijih rastvora kod mlađih bolesnika na PD kako bi se ispoljio njihov maksimalni pozitivan efekat na usporenje procesa ateroskleroze.

Zaključak

Generalno, PD značajno dodatno doprinosi pojavi KV bolesti kod bolesnika sa HBI, naročito preko uticaja na EF srca i perifernu aterosklerozu. Pri tome, starost bolesnika na KAPD bitnije utiče na ispoljavanje ubrzanog procesa ateroskleroze i KV oboljenja, nego vremenska dužina dijaliziranja i biokompatibilnost korišćenih rastvora.

L I T E R A T U R A

1. *Maksić Đ*. History of peritoneal dialysis. In: *Maksić Đ*, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 23–34. (Serbian)
2. *Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B*. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO J* 2004; 50(6): lii–lvii.
3. *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(13): 1296–305.
4. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ*. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): S112–9.
5. *National Institute of Health*. Renal Data System. USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
6. *Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF*, et al. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7): 1871–9.
7. *Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK*, 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(8): 2186–94.
8. *Kim SB, Lee SK, Park JS, Moon DH*. Prevalence of coronary artery disease using thallium-201 single photon emission computed tomography among patients newly undergoing chronic peritoneal dialysis and its association with mortality. *Am J Nephrol* 2004; 24(4): 448–52.
9. *Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Hong CD, Yang WS*. Persistent elevation of C-reactive protein and ischemic heart disease in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 342–6.
10. *Bloembergen WE*. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(3): 185–93.
11. *Oh J, Wunsch R, Turzer M, Babner M, Raggi P, Querfeld U*, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106(1): 100–5.
12. *Buzello M, Törnig J, Faulhaber J, Elmke H, Ritz E, Amann K*. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 311–6.
13. *Bro S, Moeller F, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB*. Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1495–503.
14. *Massy ZA, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Angulo J, Szumilak D, Mothu N*, et al. Uremia accelerates both atherosclerosis and arterial calcification in apolipoprotein E knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 109–16.
15. *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. *Hypertension* 2003; 42(5): 1050–65.
16. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group*. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3): I–IV, S1–91.
17. *Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL*, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 563–70.
18. *Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dnyer JT, Heyka RJ, Rocco MV*, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58(1): 353–62.
19. *Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P*. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38(5): 405–16.
20. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G*. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1: S77–80.
21. *Prichard S*. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 2003; (140): 82–90.
22. *Maksić Đ, Hrvačević R, Kovačević Z*. Peritoneal dialysis significance in the treatment of patients with end-stage renal and cardiac insufficiency. In: *Maksić Đ*, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 663–8. (Serbian)
23. *Maksić Đ*. Present and the future significance of peritoneal dialysis in the treatment of patients with end-stage renal insufficiency. In: *Maksić Đ*, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 669–82. (Serbian)
24. *Dimković N*. Peritoneal dialysis in the elderly. In: *Maksić Đ*, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006; 633–48. (Serbian)
25. *Maksić Đ, Hrvačević R*. Adequacy of peritoneal dialysis. In: *Maksić Đ*, editor. Peritoneal dialysis. 1st ed. Belgrade: Maksić Đ; 2006. p. 209–38. (Serbian)
26. *Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF*, 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(1): 159–68.
27. *Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G*, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 218–23.
28. *Türmenstajin-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. (English, Serbian)
29. *Damjanović T, Dimković N*. Ultrasound determination of carotid artery intima media thickness in patients on dialysis and correlation with risk factors for atherosclerosis. *Srp Arh Celok Lek* 2003; 131(9–10): 382–8. (Serbian)
30. *Damjanović T, Dimković N*. Dialysis as a risk factor for development of atherosclerosis. *Med Pregl* 2003; 56(1–2): 17–21. (Serbian)
31. *Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, Lucatello A, Sturani A, Quarello F*, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(6): 1536–40.
32. *Dražner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM*, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12): 2207–15.

Rad je primljen 26. XI 2007.