

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM - FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ PERIKARDNOG IZLIVA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

Dejan Petrović¹, Milan Radovanović², Aleksandra Nikolić³,
Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović⁴

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, Odeljenje hemodijalize, KC "Kragujevac", Kragujevac

²Urgentni centar, KC "Kragujevac", Kragujevac

³Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac

⁴Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, KCS, Beograd

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM - A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF PERICARDIAL EFFUSION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dejan Petrovic¹, Milan Radovanovic², Aleksandra Nikolic³,
Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirovic⁴

¹Clinic of Urology and Nephrology, Hemodialysis Department, CC "Kragujevac", Kragujevac

²Emergency Center, CC "Kragujevac", Kragujevac

³Clinic of Internal Medicine, CC "Kragujevac", Kragujevac

⁴Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, CCS, Beograd

SADRŽAJ

Kardiovaskularne komplikacije su najčešći uzrok smrti bolesnika na hemodijalizi. Perikardni izliv je česta kardiovaskularna komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. Rad je imao za cilj da utvrdi prevalenciju perikardnog izliva, kao i da utvrdi uticaj sekundarnog hiperparatiroidizma na razvoj perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi. U radu je ispitano 115 bolesnika (71 muškarac i 44 žene) prosečne starosti $53,30 \pm 12,17$ godina, koji se leče redovnim hemodijalizama $4,51 \pm 4,01$ godina i prosečnog indeksa adekvatnosti hemodijalize-Kt/Vsp indeksa $1,17 \pm 0,23$. U zavisnosti od ehokardiografski utvrđenog prisustva perikardnog izliva bolesnici su podeljeni u dve grupe. Osnovna obeležja ispitivanja su: koncentracija kalcijuma, fosfata i parathormona u serumu. Za statističku analizu korišćeni su Student-ov T test i test sume rangova.. Prevalencija perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi iznosi 25,22%. Bolesnici sa perikardnim izlivom imaju visoko statistički značajno veću koncentraciju kalcijuma i fosfata u serumu, kao i proizvod solubiliteta. Koncentracija parathormona u serumu je statistički značajno veća kod bolesnika sa perikardnim izlivom. Sekundarni hiperparatiroidizam je faktor rizika za razvoj perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi.

Cljučne reči: sekundarni hiperparatiroidizam, hemodijaliza, perikardni izliv

UVOD

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Stopa kardiovaskularnog mortaliteta kod ovih bolesnika iznosi približno 9% godišnje.

ABSTRACT

Cardiovascular complications are the most common cause of death in hemodialysis patients. Pericardial effusion is a frequent cardiovascular complication in hemodialysis patients. The paper was aimed to determine the prevalence of pericardial effusion and influence of secondary hyperparathyroidism in the development of pericardial effusion in patients on hemodialysis. The paper included 115 patients (71 men and 44 women) with the mean age of 53.30 ± 12.17 years, treated with regular hemodialyses for 4.51 ± 4.01 years, and their mean index of hemodialysis adequacy-Kt/Vsp index was 1.17 ± 0.23 . Depending on echocardiographically determined presence of pericardial effusion, the patients were divided into two groups. The main investigation criteria were serum concentrations of calcium, phosphates and parathormone. Statistical analysis was performed by using student's t-test and rank sum test. The prevalence of pericardial effusion among hemodialysis patients was 25.22%. The patients with pericardial effusion showed statistically highly significant greater serum concentrations of calcium and phosphates, as well as the solubility product. Serum parathormone concentrations were significantly greater in the patients with pericardial effusion. Secondary parathyroidism is a risk factor for the development of pericardial effusion in hemodialysis patients.

Key words: secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, pericardial effusion

Brojni faktori rizika (povišen krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, oksidativni stres, mikroinflamacija, hipoalbuminemija, anemija, hiperhomocisteinemija, preopterećenje volumenom, neadekvatna hemodijaliza-visoke vrednosti azotnih materija, sekundarni hiperparatiroidizam) odgovorni su za povećanu inci-

denciju razvoja kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi (Shema 1) [1-4]. Od svih kardiovaskularnih komplikacija najveću prevalenciju u ovoj grupi bolesnika imaju hipertrofija leve komore, ishemijska bolest srca, kongestivna srčana slabost i perikardni izliv-PI [1-4].

Sekundarni hiperparatiroidizam-SHPTH je nezavisan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi [5-8]. U faktore rizika koji doprinose razvoju perikarditisa i perikardnog izliva kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega spadaju: visoke vrednosti azotnih materija, preopterećenje volumenom, loš nutritivni status, neadekvatna hemodijaliza, sekundarni hiperparatiroidizam, visok proizvod solubiliteta i infekcija [4]. Perikarditis kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega može se klasifikovati kao: *uremijski perikarditis* (javlja se pre i unutar 8 nedelja od započinjanja lečenja hemodijalizom), *perikarditis povezan sa hemodijalizom* (javlja se posle 8 nedelja od započinjanja lečenja hemodijalizom) i *hronični konstriktivni perikarditis* [4].

Metoda izbora u otkrivanju i proceni veličine i hemodinamskog značaja perikardnog izliva je *ehokardiografija*. Osnovni ehokardiografski znak perikardnog izliva je prazan prostor između dva lista perikarda uz smanjenu pokretljivost parijetalnog lista. Razdvojenost listova perikarda odražava veličinu perikardnog izliva i doprinosi njegovoj semikvantitativnoj proceni. Mali prazan eho prostor iza zadnjeg zida leve komore-ZZLK u odsustvu praznog eho prostora ispred prednjeg zida desne komore-PZDK ukazuje na postojanje malog perikardnog izliva (< 500 mL). *Veliki perikardni izliv* se definiše kao razdvojenost listova perikarda ≥ 10 mm iza ZZLK i ispred PZDK. Postojanje izliva ispred prednjeg zida desne komore i iza zadnjeg zida leve komore ukazuje na veći perikardni izliv (500 - 1000 mL). Raslojenost > 20 mm ispred PZDK se smatra znakom hemodinamski značajnog izliva koji zahteva evakuacionu intervenciju [4]. Serijska ehokardiografska evaluacija, svakih 3-5 dana, omogućava procenu efikasnosti primenjene terapije. Perikardni izliv, povećanje dimenzija desne komore u inspirijumu, dijastolni kolaps desne pretkomore u kasnoj dijastoli i desne komore u ranoj dijastoli, i distenzija donje šuplje vene-VCIindex > 11,5 mm/m², koja se ne smanjuje pri dubokom inspirijumu (dokaz povećanja centralnog venskog pritiska-CVP), su najznačajniji ehokardiografski znaci preteće tamponade srca [4]. Tamponada srca se definiše kao oštećenje dijastolne funkcije srca zbog povećanja intraperikardnog pritiska uzrokovanog nakupljanjem tečnosti u perikardu [4].

Rano otkrivanje potencijalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja i sprečavanje ili usporavanje remodeliranja leve komore i krvnih sudova ovih bolesnika, kao i razvoj perikardnog izliva.

CILJ RADA

Rad je imao za cilj da utvrdi prevalenciju perikardnog izliva, kao i da utvrdi uticaj sekundarnog hiperparatiroidizma na razvoj perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi.

MATERIJAL I METODE

U radu je ispitano 115 bolesnika Odeljenja hemodijalize Klinike za urologiju i nefrologiju Kliničkog centra Kragujevac u Kragujevcu, uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i dobijenu saglasnost bolesnika.

Studija je uključila bolesnike koji se nalaze na hroničnom programu standardne bikarbonatne hemodijalize duže od 3 meseca. Osnovna obeležja posmatranja su: koncentracija albumina, C-reaktivnog proteina-CRP i homocisteina u serumu, koncentracija kalcijuma, fosfata i parathormona u serumu, kao i ehokardiografski parametri: debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli-ZZLKd, debljina intraventrikularnog septuma u dijastoli-IVSd, relativna debljina zida leve komore-RWT, indeks mase leve komore-LVMi, indeks end-dijastolnog volumena leve komore-iEDV, frakciono skraćanje leve komore-FSLK i ejskciona frakcija leve komore-EFLK.

Koncentracija albumina u serumu određivana je biuretskom metodom. Normalna vrednost iznosi 38-46g/L. Malnutricija se definiše kao koncentracija albumina u serumu manja od 36 g/L. Koncentracija CRP u serumu određivana je imunohemijskom nefelometrijskom metodom. Normalna koncentracija CRP iznosi ≤ 5 mg/L. Koncentracija ukupnog homocisteina-tHcy u serumu određivana je FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) metodom. Normalna koncentracija tHcy u serumu iznosi ≤ 15 μ mol/L.

Koncentracija iPTH u serumu određivana je u medicinsko-biohemijskoj laboratoriji "Inter-light" u Beogradu. Normalna koncentracija iPTH serumu iznosi 10-65 pg/mL. Kod bolesnika na hemodijalizi gornja normalna granica iPTH iznosi 200 pg/mL.

Kod svih ispitivanih bolesnika urađen je ehokardiografski pregled na aparatu SHIMADZU-2200, sondom od 2,5 MHz. Zbog promena u *end-dijastolnom*

dijametri leve komore u zavisnosti od stepena hidriranosti bolesnika, ehokardiografski pregled je rađen 15-20 časova posle pojedinačne hemodijalize.

Indeks mase leve komore-LVMi, indeks end-dijastonog volumena leve komore-iEDVLK, frakciono skraćenje leve komore-FSLK i ejeckiona frakcija leve komore izračunati su korišćenjem standardnih formula [9, 10].

Poremećaj sistolne funkcije ehokardiografski se definiše kao frakciono skraćenje leve komore - FSLK \leq 25% i ejeckiona frakcija leve komore - EFLK \leq 50%. Hipertrofija leve komore se definiše kao debljina interventrikularnog septuma miokarda leve komore u dijastoli $>$ 11 mm, debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli $>$ 11 mm, indeks mase leve komore - LVMi $>$ 131 g/m² kod muškaraka i $>$ 100 g/m² kod žena. Dilatacija leve komore se definiše kao unutrašnji dijametar LK na kraju dijastole $>$ 57 mm, i volumen LK $>$ 90 mL/m², sa normalnom sistolnom funkcijom i normalnim indeksom mase leve komore. Perikardni izliv ehokardiografski se definiše kao prazan prostor između dva lista perikarda uz smanjenu pokretljivost parijetalnog lista.

Adekvatnost hemodijalize procenjavana je na osnovu Kt/Vsp indeksa izračunatog prema sledećoj formuli:

$$Kt/Vsp = -\ln(C_2/C_1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C_2/C_1) \times UF/W,$$

gde su: C₁ - predijalizna vrednost uree, C₂ - postdijalizna vrednost uree (mmol/L), T - trajanje hemodijalize (h), UF - interdijalizni prinos (L), W - telesna težina posle hemodijalize (kg). Prema K/DOQI smernicama hemodijaliza je adekvatna ukoliko je Kt/V sp izračunat prema *Daugridas second-generation* formuli \geq 1.2.

Za statističku analizu dobijenih podataka korišćen je Student-ov T test i Mann-Whitney test sume rangova. Prag značajnosti bila je verovatnoća od 0,05 i 0,01.

REZULTATI

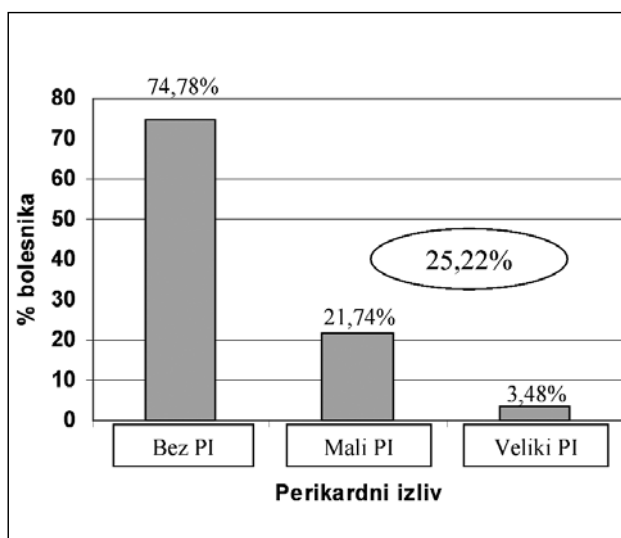
Rezultati ispitivanja sprovedenog u jednogodišnjem vremenskom periodu prikazani su u sledećim tabelama. Opšti podaci o bolesnicima prikazani su u tabeli 1.

Hipertrofija leve komore prisutna je kod 82 (71,31%) bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Koncentrična hipertrofija leve komore kod 33 (28,70%), a ekscentrična hipertrofija leve komore kod 49 (42,61%) bolesnika. Dilatacija leve komore bila je prisutna kod 16 (13,91%) bolesnika, a 17 (14,78%)

| OPŠTI PODACI | | Xsr \pm Sd |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Broj (N) | | 115 |
| Pol (m/ž) | | 71/44 |
| Starost (god) | | 53.30 \pm 12.17 |
| BMI (kg/m ²) | | 22.60 \pm 3.18 |
| Dužina dijaliziranja (god) | | 4.51 \pm 4.01 |
| KT/Vsp indeks | | 1.17 \pm 0.23 |
| Albumin (g/L) | | 40.55 \pm 4.62 |
| CRP (mg/L) | | 7.50 \pm 9.34 |
| Homocistein (μ mol/L) | | 23.06 \pm 8.58 |
| Eho srca | LVMi (g/m ²) | 143.85 \pm 41.21 |
| | iEDVLK (mL/m ²) | 100.80 \pm 34.62 |
| | FSLK (%) | 32.52 \pm 7.72 |
| | EFLK (%) | 68.06 \pm 11.11 |
| Etiologija bolesti | <i>Nephropathia diabetica</i> | 12 (10.44%) |
| | <i>Pyelonephritis chronica</i> | 19 (16.52%) |
| | <i>Nephropathia hypertensiva</i> | 21 (18.26%) |
| | <i>Nephropathia chronica</i> | 7 (6.09%) |
| | <i>Glomerulonephritis chronica</i> | 35 (30.43%) |
| | <i>Nephropathia obstructiva</i> | 4 (3.48%) |
| | <i>Renesc polycystici</i> | 15 (13.04%) |
| | <i>Nephropathia endemica</i> | 2 (1.74%) |

Tabela 1. Opšti podaci o bolesnicima

bolesnika imalo je normalan ehokardiografski nalaz. Perikardni izliv je prisutan kod 29 (25,22%) bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama (Grafikon 1). Veliki perikardni izliv, utvrđen ehokardiografski, prisutan je kod 4 (3,48%) bolesnika (Grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija bolesnika u zavisnosti od prisustva perikardnog izliva (PI)

U zavisnosti od prisustva perikardnog izliva bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupu I (bolesnici sa perikardnim izlivom) činilo je 29 bolesnika, dok je grupu II (bolesnici bez perikardnog izliva) činilo 86 bolesnika (Tabela 2). Koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu i proizvod solubiliteta su visoko statistički značajno veći ($p < 0,01$) kod bolesnika sa perikardnim izlivom (Tabela 2). Bolesnici sa perikardnim izlivom imaju i statistički značajno veću koncentraciju parathormona u serumu ($p < 0,05$), u odnosu na bolesnike bez perikardnog izliva (Tabela 2).

| Ispitivani parametri | GRUPE BOLESNIKA | | Značajnost (p) |
|--|-----------------------------|------------------------------|----------------|
| | Grupa I (+)(29) Xsr ± Sd | Grupa II (-)(86) Xsr ± Sd | |
| [Ca ²⁺] mmol/L | 2,45 ± 0,25 | 2,31 ± 0,34 | p < 0,01 |
| [PO ₄ ³⁻] mmol/L | 1,97 ± 0,47 | 1,66 ± 0,49 | p < 0,01 |
| [Ca ²⁺] x [PO ₄ ³⁻] mmol ² /L ² | 4,82 ± 1,27 | 3,82 ± 1,13 | p < 0,01 |
| Parathormon-iPTH pg/ml. | 414,41 ± 441,71 | 245,57 ± 257,27 | *p < 0,05 |

*Student-ov T test, *Test sume rangova - Mann-Whitney test*

Tabela 2. Uticaj sekundarnog hiperparatiroidizma na razvoj perikardnog izliva

DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika na hemodijalizi [1]. Sekundarni hiperparatiroidizam i visok proizvod solubiliteta su glavni faktori rizika za razvoj perikardnog izliva kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama [4]. Asimptomatski perikardni izliv prisutan je u više od 60% bolesnika na hemodijalizi. Prevalencija simptomatske bolesti perikarda kod bolesnika na hemodijalizi iznosi 11,8-21%, a mortalitet bolesnika na hemodijalizi zbog bolesti perikarda iznosi 1,5% [4]. Ehokardiografskim ispitivanjem 115 bolesnika lečenih hemodijalizom, prisustvo perikardnog izliva utvrđeno je kod 29 (25,22%) bolesnika. Veliki perikardni izliv (ehokardiografski utvrđeno prisustvo perikardnog izliva iza ZZLK i ispred PZDK), praćen simptomima, bio

je prisutan kod 4 (3,48%) bolesnika. Kod bolesnika lečenih redovnim hemodijalizama, povećana koncentracija fosfata u serumu $[PO_4^{3-}] > 1,8$ mmol/L, povećan proizvod solubiliteta $[Ca^{2+}] \times [PO_4^{3-}] > 4,4$ mmol²/L² i povećana koncentracija parathormona u serumu-iPTH > 500 pg/mL značajno povećavaju rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija, uključujući i perikardni izliv [7, 8]. Bolesnici na hemodijalizi sa perikardnim izlivom imaju visoko statistički značajno veću koncentraciju kalcijuma i fosfata u serumu, proizvod solubiliteta i statistički značajno veću koncentraciju parathormona u serumu, u odnosu na grupu bolesnika bez perikardnog izliva. To je u skladu sa rezultatima dosadašnjih ispitivanja [7, 8], koja su utvrdila povezanost između sekundarnog hiperparatiroidizma i razvoja kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi.

Izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i primena odgovarajuće terapije za postizanje ciljnih vrednosti faktora rizika, smanjuje stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, i poboljšava kvalitet života bolesnika koji se leče metodama za zamenu funkcije bubrega [11, 12].

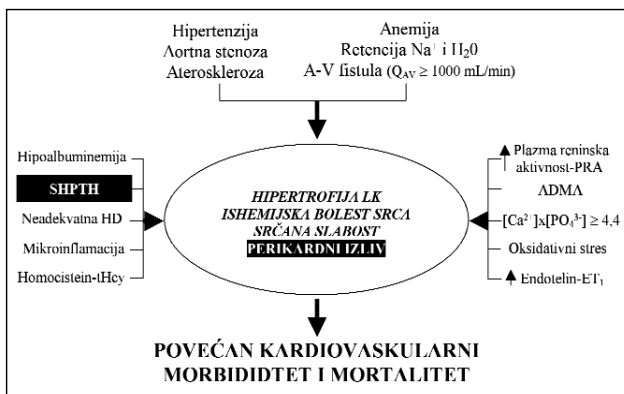
ZAKLJUČAK

Prevalencija perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi iznosi 25,22%.

Sekundarni hiperparatiroidizam - SHPTH (povećana koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu, povećan proizvod solubiliteta, povećana koncentracija parathormona-iPTH u serumu) je faktor rizika za razvoj perikardnog izliva kod bolesnika lečenih redovnim hemodijalizama.

SPISAK SKRAĆENICA:

- ADMA - asimetrični dimetilarginin
- CRP - C-reaktivni protein
- CVP - centralni venski pritisak
- EFLK - e젝ciona frakcija leve komore
- FSLK - frakciono skraćenje leve komore
- iEDV - indeks end-dijastolnog volumena leve komore
- iPTH - parathormon
- Kt/Vsp - indeks adekvatnosti hemodijalize
- LVMi - indeks mase leve komore
- PI - perikardni izliv
- PZDK - prednji zid desne komore
- SHPTH - sekundarni hiperparatiroidizam
- tHcy - ukupni homocistein
- ZZLK - zadnji zid leve komore
- ZZLKd - debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli



Shema 1. Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija

LITERATURA

1. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 5868.
2. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3): 459-68.
3. Petrović D, Stojimirović B. Homocistein-faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: *Kardionefrologija 2*. Radenkovic S, (ed.). GIP "PUNTA", Niš, 2005: 31-36.
4. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis Associated with Renal Failure: Evolution and Management. *Semin Dial* 2001; 14(1): 61-6.
5. Balović G, Petrović D. Sekundarni hiperparatiroidizam-faktor rizika za razvoj uremijske kardiomiopatije kod bolesnika na hemodijalizi. *Medicus*, 2005; 6(2): 82-5.
6. Wheeler DC, Baigent C. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure. In: *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. Loscalzo J, London GM, (eds). The Oxford University Press, New York, 2000: 3-28.
7. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor - how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 16-9.
8. Hîrl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 5): 2-8.
9. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, et al. Left ventricular disorders detected by M-meode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7): 1328-31.
10. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1079-84.
11. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. Loscalzo J, London GM, (eds). The Oxford University Press, New York, 2000: 463-81.
12. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): 2-8.