

## U ZAČARANOM KRUGU KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA ŠEĆERNE BOLESTI I ZAVRŠNOG STADIJUMA HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE (KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ZAVRŠNOG STADIJUMA HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE)

Milan R. Radovanović<sup>1</sup>, Dejan Petrović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Urgentni centar, KC Kragujevac

<sup>2</sup>Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac

## IN THE VICIOUS CIRCLE OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS AND END-STAGE RENAL DISEASE (CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS AND END- STAGE RENAL DISEASE)

Milan R. Radovanovic<sup>1</sup>, Dejan Petrovic<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emergency Center, CH Kragujevac

<sup>2</sup>Clinic of Urology and Nephrology, CH Kragujevac

### SAŽETAK

Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta dijabetičara. Pored klasičnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze kao što su dislipidemija, hipertenzija, pušenje; diabetes mellitus se već duže vreme razmatra kao nezavisan faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih poremećaja. Dijabetesna nefropatija je najčešći uzrok razvoja završnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije. Stanje uremije prate dodatni kardiovaskularni faktori rizika koji doprinose razvoju i progresiji kardiovaskularnih bolesti. Najznačajniji među njima su oprećenje leve komore volumenom sa posledičnim razvojem arterijske hipertenzije, anemija, poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora, akumulacija metaboličkih produkata, inflamacija i hiperkatabolizam. Incidenca kardiovaskularnih poremećaja kod pacijenata u završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije značajno je veća u odnosu na opštu populaciju. Oko 50% ovih pacijenata umire zbog neke od brojnih kardiovaskularnih komplikacija. Kod približno jedne trećine dijaliziranih pacijenata javljaju se kalcifikacije na srčanim valvulama. Kada je kalcifikacijama zahvaćeno više valvula jednogodišnje preživljavanje dijaliziranih pacijenata je manje od 50%. Mi smo prikazali pacijentkinju sa tipom 1 šećerne bolesti kod koje su registrovane brojne kardiovaskularne komplikacije. Pokazali smo da je rizik od pojave naprasne srčane smrti veliki i u slučaju kada se ne registruju simptomi i znaci ishemijske bolesti srca. Naglasili smo značaj sprovođenja redovnih ehokardiografskih pregleda u otkrivanju potencijalno fatalnih kardiovaskularnih poremećaja kao što su perikardni izliv i valvularne kalcifikacije. Postizanje dobre metaboličke kontrole sprovođenjem intenzivirane insulinske terapije predstavlja najznačajniji postupak u sprečavanju i zaustavljanju daljeg razvoja hroničnih komplikacija šećerne bolesti.

**Ključne reči:** diabetes mellitus, završna faza hronične bubrežne insuficijencije, hemodijaliza, kardiovaskularne komplikacije, iznenadna smrt.

### ABSTRACT

Cardiovascular complications are the leading cause of morbidity and mortality of diabetics. In addition to classic risk factors for the appearance of atherosclerosis such as dyslipidemia, hypertension, smoking, diabetes mellitus has been considered for a long time as an independent risk factor for the appearance of cardiovascular disorders. Diabetic nephropathy is the commonest cause of the development of end-stage renal disease. The uremic condition is followed by additional cardiovascular risk factors that contribute to the development and progression of cardiovascular diseases. The most important among them are: volume overload with the consequent development of hypertension, anemia, disturbance of calcium and phosphorus metabolism, accumulation of metabolic products, inflammation and hypercatabolism. The incidence of cardiovascular disorders in patients with end-stage renal disease is significantly higher than in the general population. About 50% of these patients die due to some of numerous cardiovascular complications. In approximately one - third of dialysis patients, cardiac valve calcifications occur. When calcifications appear in more valves, one-year survival of dialysis patients is less than 50%. We have shown a patient with diabetes mellitus type I who had registered numerous cardiovascular complications. We have demonstrated that the risk of sudden cardiac death is higher even in the case when there are no registered symptoms and signs of ischemic heart disease. We have emphasized the significance of carrying out regular echocardiographic examinations in discovering potentially fatal cardiovascular disorders such as pericardial effusion and valvular calcifications. Achieving proper metabolic control by intensifying the insulin therapy represents the most significant procedure in prevention and stopping of further development of diabetes mellitus chronic complications.

**Key words:** diabetes mellitus, end-stage renal disease, hemodialysis, cardiovascular complications, sudden death.

## UVOD

Kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti manifestuju se u vidu koronarne bolesti, moždanog udara, periferne arterijske bolesti, kardiomiopatije i kongestivne srčane insuficijencije. One su vodeći uzrok oboljevanja i umiranja pacijenata sa šećernom bolešću koja se zbog toga u zadnje vreme sve više smatra nezavisnim faktorom rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja (1). Strukturne promene na arterijskim sudovima glomerula koje se javljaju kod dugogodišnje šećerne bolesti (posebno tip 1) u početku se klinički manifestuju mikroalbuminurijom, da bi vremenom dovele do izraženijeg smanjenja bubrežne funkcije i terminalne bubrežne insuficijencije. Smatra se da od ukupnog broja pacijenata kod kojih se mora započeti sa zamenom bubrežne funkcije nekim od oblika dijaliznog lečenja ili transplantacijom bubrega, i do 40% čine oboleli od šećerne bolesti (2). Pored brojnih poremećaja na različitim organskim sistemima, u završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije, javlja se niz kardiovaskularnih poremećaja kao što su hipertenzija, poremećaji srčanog ritma, periferna makroangiopatija. Dugotrajna arterijska hipertenzija uvek dovodi do hipertrofije leve komore, a u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji se javlja zbog opterećenja leve komore volumenom usled retencije vode i soli, anemije, arteriovenskog šanta; i opterećenja leve komore pritiskom usled stukturnih promena na intimi i mediji velikih arterija.

Hipertofija leve komore predstavlja nezavisan faktor rizika za pojavu ishemijske bolesti srca, srčane insuficijencije, poremećaja srčanog ritma i naprasne smrti (3). Perikarditis, koji se može pojaviti pre i nakon započinjanja dijaliznog lečenja, često se karakteriše atipičnom kliničkom slikom, a nekada može dovesti do tamponade srca kada je neophodno primeniti perikardiocentezu, ili neki drugi oblik hirurškog

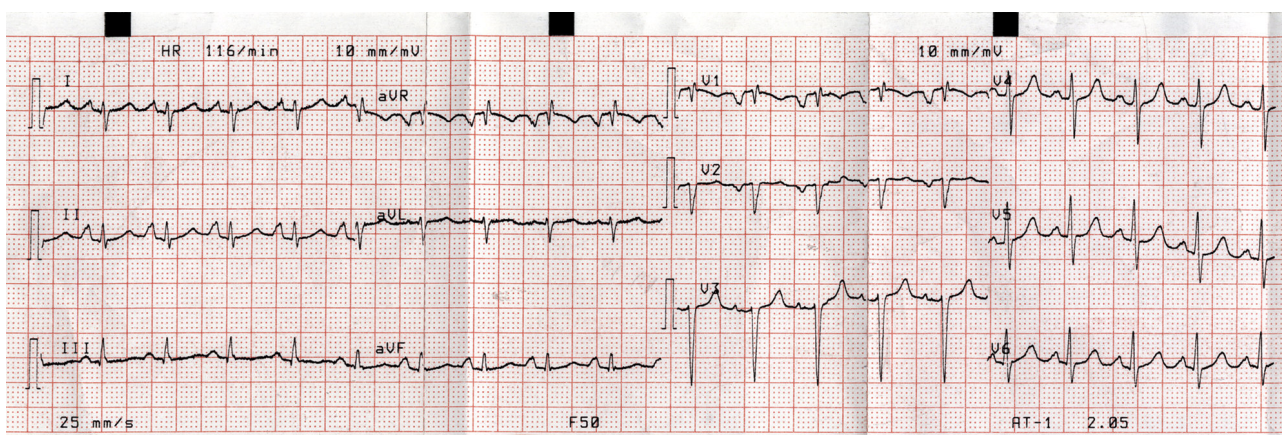
lečenja (4). Hiperfosfatemija, sekundarni hiperparatiroidizam i posledično povećanje kalcijum x fosfat proizvoda kod pacijenata u završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije, odgovorni su za pojavu kalcifikacija u mekim tkivima. Prisustvo kalcifikacija na koronarnim arterijama i valvularnim strukturama srca, udruženo je sa povećanim rizikom za pojavu smrtnog ishoda zbog različitih kardiovaskularnih poremećaja (5-7).

## CILJ RADA

Cilj rada je da ukaže na brojne kardiovaskularne komplikacije koje prate diabetes mellitus i završni stadijum hronične bubrežne insuficijencije, medjusobnu povezanost ova dva klinička sindroma i značaj pravovremenog otkrivanja i lečenja kardiovaskularnih komplikacija u prevenciji naprasne srčane smrti.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazna je bolesnica H.V. stara 44 godine koja je od osme godine života lečena od šećerne bolesti konvencionalnom insulinskom terapijom. Zbog vaskularnih komplikacija šećerne bolesti kod bolesnice je učinjena amputacija dva prsta na stopalu desne noge u 41. godini života, a terminalna hronična bubrežna insuficijencija kao posledica uznapredovale dijabetične nefropatije registrovana je u 42. godini života, kada je započeta hemodijaliza (12 sati nedeljno). I pored adekvatne hemodijalize i odgovarajuće medikamentozne terapije (Kt/V indeks 1.14-1.26, URR indeks 67.93%) kod bolesnice su registrovani određeni poremećaji karakteristični za završnu fazu hronične bubrežne insuficijencije, kao što su: anemija (Hb 102 g/l), hiperfosfatemija ( $PO_4^{3-}$  2.27 mmol/l), hiperparatiroidizam (iPTH 1053.2 pg/ml) sa



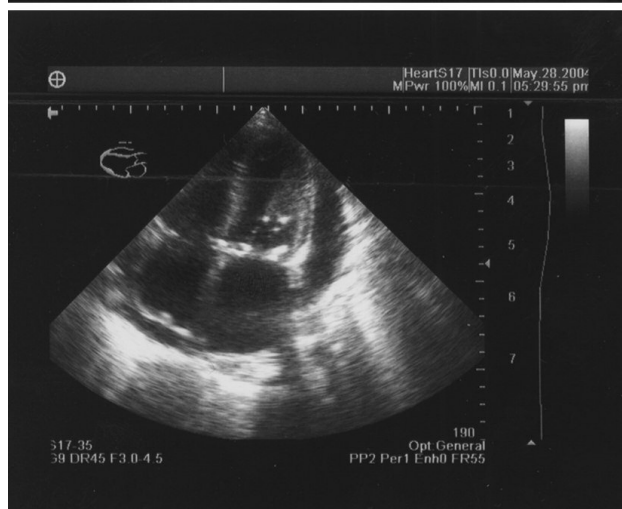
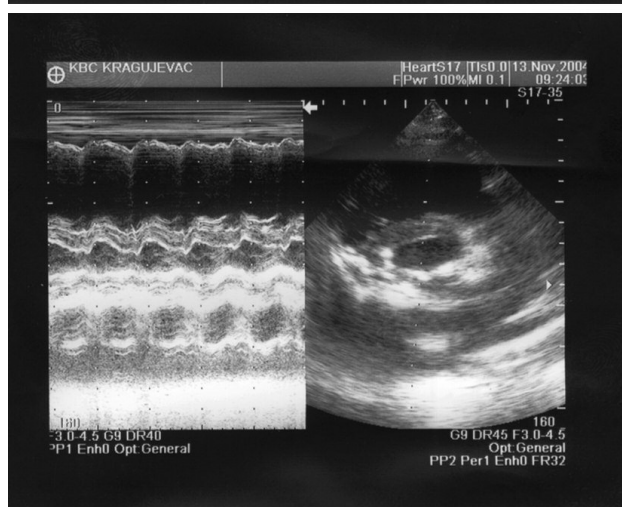
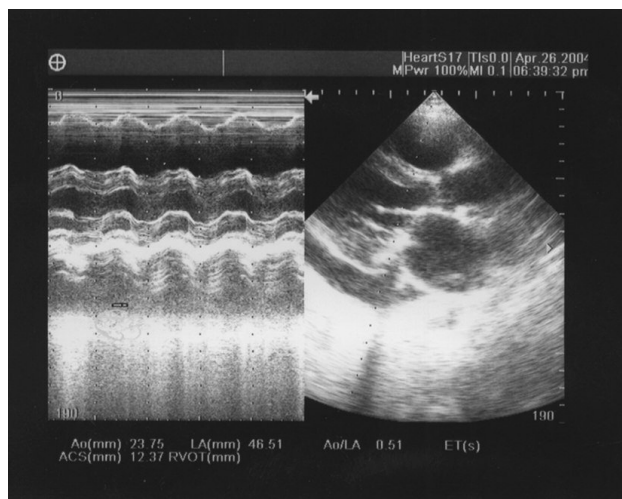
Slika 1. Elektrokardiografski nalaz pacijentkinje u trenutku kada su ultrazvučnim pregledom uočeni veliki perikardni izliv i kalcifikacije srčanih valvula.

posledičnim povećanjem produkta  $(Ca^{2+}) \times (PO_4^-) - 6.02 \text{ mmol}^2/l^2$ . U lipidnom statusu registrovane su snižene vrednosti HDL holesterola (0.9 mmol/l), dok su vrednosti LDL holesterola, ukupnog holesterola i triglicerida bile u granicama referentnih vrednosti. Koncentracija homocisteina u plazmi iznosila je 10.63 g/l iako je sprovedjena supstituciona terapija preparatima folne kiseline i vitamina B<sub>12</sub>. Vrednosti CRP iznosile su do 21.9 mg/l. Elektrokardiografskim pregledom registrovana je sinusna tahikardija, devijacija srčane osovine u desno, znaci inkompletnog bloka desne grane Hiss-ovog snopa, redukovana amplituda R talasa, naglašen P talas u II i aVF odvodu. Nisu registrovani znaci karakteristični za ishemijsku bolest srca, niti poremećaji srčanog ritma, a trajanje PR i QT intervala je bilo normalno (Slika 1). Dve godine nakon započinjanja dijaliznog lečenja rendgengrafskim pregledom uočena je uvećana srčana senka sa oštrim kardiofreničnim uglovima, naglašenim lukom plućne arterije i desne pretkomore (Slika 2).



Slika 2. Rendgengrafski snimak srca i pluća ukazuje na uvećanu srčanu senku sa oštrim kardiofreničnim uglovima i voluminoznim hilusima.

Ehokardiografskim pregledom uočena je leva komora zadebljanih zidova očuvane sistolne funkcije (EDDLV 40 mm, EF 65%, LVMi 110 g/m<sup>2</sup>), dilatracija leve pretkomore (48.6 mm) i desne komore, kalcifikacije mitralnog prstena u celini, zadnjeg mitralnog kuspisa, posterolateralnog zida leve komore i papilarnih mišića, kao i veliki perikardni izliv (Slika 3). Nakon registrovanja perikardnog izliva, intenzivirana je hemodijaliza (u početku svakodnevno tri sata, sa



Slika 3. Ehokardiografski nalaz (pregled u 2D i M mod tehnicima): Leva komora normalnih dimenzija, veliki perikardni izliv, kalcifikacije mitralnog prstena, mitralnih kuspisa, lateralnog zida leve komore i papilarnih mišića.

minimalnom heparinizacijom, kasnije 12 sati nedeljno). Tokom daljeg lečenja, zbog refraktarne

hipotenzije i preteće tamponade srca u više navrata rađena je perikardiocenteza. U međuvremenu dolazi do progresije arterioskleroze arterija nogu, tako da je od strane vaskularnog hirurga indikovana transmetarzalna amputacija desne noge. Planirana hiruška intervencija odložena je zbog lošeg kardijalnog statusa. Planirano je sprovođenje perikardiotomije i eventualno hirurško lečenje perikardnog izliva. U fazi priprema za sprovođenje navedene intervencije, došlo je do smrti pacijentkinje (plućni edem i asistolija). Od započinjanja dijaliznog lečenja do smrti pacijentkinje proteklo je 32 meseca.

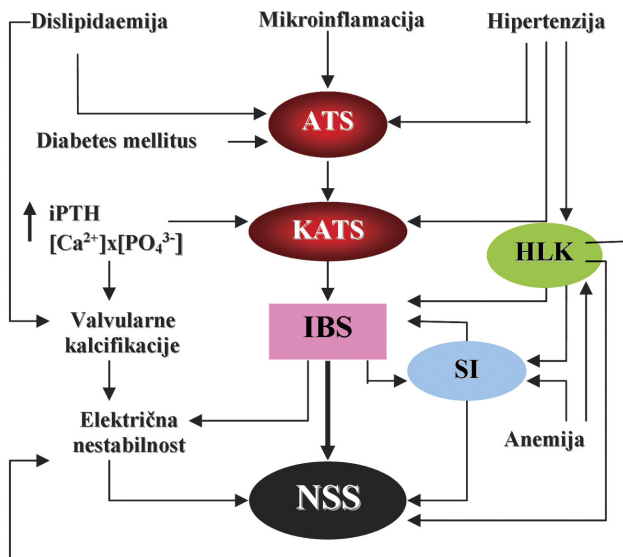
## DISKUSIJA

Brojne epidemiološke studije su ukazale da kod bolesnika sa diabetes mellitusom tip 1 ili tip 2 postoji visok rizik za pojavu različitih kardiovaskularnih poremećaja kao što su: koronarna bolest, bolesti krvnih sudova mozga, ishemijska bolest donjih ekstremiteta, kardiomiopatija i kongestivna srčana insuficijencija (1). Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta dijabetičara. Stoga se uz pušenje, hipertenziju i dislipidemiju diabetes mellitus ubraja u glavne faktore rizika za pojavu kardiovaskularnih poremećaja (Slika 4). Opšte je

U diabetes mellitusu tip 1 hiperperfuzija glomerula, glomerularna hipertenzija, ekscesivna produkcija faktora rasta rezultuju povećanom glomerularnom permeabilnošću, proliferacijom epitelnih ćelija, bazalne membrane i kolagena, što dovodi do smanjene bubrežne funkcije. Zbog porasta prevalencije diabetes mellitusa, sve je veći broj pacijenata sa ovom bolešću koji zbog razvoja hronične bubrežne insuficijencije bivaju podvrgnuti transplantaciji bubrega ili nekom od oblika dijaliznog lečenja. Dijabetesna nefropatija je vodeći uzrok terminalne bubrežne slabosti; tako da u SAD, Japanu i visokorazvijenim evropskim zemljama iz godine u godinu raste procenat njihove zastupljenosti u ukupnom broju pacijenata lečenih dijalizom ili transplantacijom bubrega (2,8,9). Nishimura i saradnici beleže da se kod pacijenata sa tipom 1 šećerne bolesti nakon 25 godina od započinjanja lečenja u 11% slučajeva javlja stanje završnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije (10).

Kardiovaskularni poremećaji su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih pacijenata. Pojedini autori navode da su 50% uzroka smrti pacijenata u završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije odgovorni kardiovaskularni poremećaji (11,12). Rizik za pojavu pojedinih akutnih kardijalnih događaja, kao što je infarkt miokarda, kod bolesnika u završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije je i do 50 puta veći u odnosu na opštu populaciju. Pored kardiovaskularnih faktora rizika karakterističnih za opštu populaciju kao što su godine, pol, prisustvo kardiovaskularnih oboljenja u porodici, hipertenzija, pušenje, diabetes mellitus, dislipidemija, gojaznost, smanjena fizička aktivnost; u stanju uremije se javljaju dodatni kardiovaskularni faktori rizika koji utiču na razvoj i progresiju kardiovaskularnih bolesti: opterećenje volumenom sa posledičnim razvojem hipertenzije, anemija, poremećaji metabolizma kalcijuma i fosfora, akumulacija štetnih produkata metabolizma, hronična inflamacija i hiperkatabolizam (7). Hronična inflamacija arterijskog zida ima veliki značaj ne samo u inicijaciji, već i u progresiji ateroskleroze dovodeći do erozije, fisure i rupture aterosklerotskog plaka. Hiperhomocisteinemija je nezavisan faktor rizika za pojavu ateroskleroze. Povišene vrednosti PTH u okviru sekundarnog hiperparatiroidizma dovode do pozitivnog inotropnog i honotropnog efekta na miokard. Aktivacijom fibroblasta PTH doprinosi razvoju intramiokardne fibroze, a zajedno sa povećanjem proizvoda kalcijum x fosfor odgovoran je za pojavu kalcifikacija na srčanim valvulama, koronarnim i perifernim arterijama. Rezultati velikog broja studija ukazuju da su hiperfosfatemija, hiperparatiroidizam i povećanje proizvoda kalcijum x fosfor odgovorni za povećan rizik

### NAPRASNA SRČANA SMRT



Slika 4. Međusobna povezanost faktora rizika za pojavu naprasne srčane smrti.

prihvaćeno mišljenje da kod dijabetičara ovi faktori rizika ubrzavaju proces ateroskleroze. Strukturne promene zahvataju sve delove kardiovaskularnog sistema (mikrovaskulatura, velike arterije, srce i bubrezi).

od smrtnog ishoda zbog nekog kardiovaskularnog poremećaja (5,6,11,13). Studija Wanga i saradnika ukazala je da se kod jedne trećine bolesnika na dugotrajnoj dijalizi javlja kalcifikacija srčanih valvula (14). Mortalitet je i do sedam puta veći u odnosu na bolesnike bez prisustva valvularnih kalcifikacija, a kada je kalcifikacijama zahvaćeno više od jedne valvule jednogodišnje preživljavanje je manje od 50%. Retencija uremijskih toksina, disfunkcija trombocita, primena određenih lekova, prisustvo cirkulišućih imunokompleksa i pojedini infektivni agensi mogu biti odgovorni za pojavu perikarditisa kod pacijenata podvrgnutih dijaliznom lečenju. On se sreće kod jedine petine ovih pacijenata, a nekada se može komplikovati srčanom tamponadom. Procenjuje se da su za određeni procenat smrtnosti (do 10%) odgovorne komplikacije vezane za dijalizni perikarditis (4).

Kod bolesnice koju smo mi prikazali nisu bili prisutni neki od glavnih faktora rizika za pojavu arterioskleroze kao što su dislipidemija i nikotinizam. Diabetes mellitus je bio odgovoran za pojavu i ubrzan razvoj periferne makroangiopatije. Odsustvo zadovoljavajuće kontrole glikemije rezultovalo je pojavom dijabetesne nefropatije i progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije. U završnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije hiperparatireoidizam i narušena homeostaza kalcijuma i fosfora bili su odgovorni za pojavu kalcifikacija srčanih valvula. Prisustvo velikog perikardnog izliva i mitralne stenoze uzrokovali su pojavu dijastolne srčane insuficijencije. Refraktarna hipotenzija i edem pluća doveli su do pojave asistolije i smrti pacijentkinje.

## ZAKLJUČAK

Primena intenzivirane insulinske terapije i adekvatna kontrola glikemije odlaže pojavu makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. U slučaju kada i pored preduzetih terapijskih mera se razvije terminalna bubrežna insuficijencija, i započne sa nekim od oblika dijaliznog lečenja, redovnim ehokardiografskim pregledima se mogu pravovremeno otkriti brojni kardiovaskularni poremećaji kao što su hipertrofija leve komore (koncentrična/ekscentrična), sistolna i dijastolna disfunkcija leve komore, kalcifikacije na valulama i miokardu, perikardni izliv i drugi. Njihovim adekvatnim lečenjem sprečava se pojava akutne hemodinamske nestabilnosti i smanjuje rizik za pojavu naprasne srčane smrti.

## LITERATURA

1. Grundy SM, Benjamin U, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
2. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1): 195-9.
3. London GM. The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003, 16(2): 85 .
4. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis associated with renal failure. Evolution and management. *Semin Dial* 2001; 14: 61-6.
5. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NV, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
6. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
7. Locatelli F, Bommer J, London GM et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.
8. Brenner RM, Wronne EM. The epidemic of cardiovascular disease in end-stage disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(3): 365-9.
9. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhanger-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67(4): 1489-99.
10. Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from Allegheny Country Registry. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1): 117-24.
11. Foley RN. Cardiovascular death in dialysis patients. *Nephrol Exchange* 1998; 8: 9-13.
12. Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 185-93.
13. Owda A, Elhwairis H, Narra S, Towery H, Osama S. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. *Ren Fail* 2003; 25(4): 595-602.
14. Wang M-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. *Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-68.