

Pregledni prispevek/Review article

SRČNOŽILNE BOLEZNI IN KRONIČNA LEDVIČNA ODPOVED

CARDIOVASCULAR DISEASE AND CHRONIC RENAL FAILURE

Robert Ekart¹, Radovan Hojs¹, Tanja Hojs-Fabjan², Breda Pečovnik-Balon¹, Benjamin Dvoršak¹

¹ Oddelek za nefrologijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2002-05-28, sprejeto 2003-02-12; ZDRAV VESTN 2003; 72: 145–52

Ključne besede: ateroskleroza; arterioskleroza; kronična ledvična odpoved; dejavniki tveganja

Izvleček – Izhodišča. Srčnožilne bolezni so najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s kronično ledvično odpovedjo. V primerjavi s splošno populacijo je tveganje bolnikov s kronično ledvično odpovedjo za nastanek srčnožilnih bolezni približno 10- do 20-krat večje. Visoka prevalenca srčnožilnih bolezni med bolniki ob pričetku nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi z dializo nakazuje domnevo, da se začne pospešen proces ateroskleroze že na začetni stopnji kronične ledvične odpovedi.

Zaključki. Opisana je vloga znanih in manj znanih dejavnikov tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni, ki so pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo pogosto prisotni in delujejo aditivno. Preprečevanje in zdravljenje srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je v prihodnosti velik izziv nefrologom.

Key words: atherosclerosis; arteriosclerosis; chronic renal failure; risk factors

Abstract – Background. Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal failure. CVD morbidity is approximately 10–20 times higher in patients with chronic renal failure compared with that in general population. The high prevalence of CVD among patients with chronic renal failure starting dialysis treatment suggests that CVD begins in earlier stages of chronic renal failure or disease.

Conclusions. This review discusses the major and other risk factors for CVD in patients with chronic renal failure. Prevention and treatment of CVD in patients with chronic renal failure should represent a great challenge for nephrologists in the future.

Uvod

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so v primerjavi s splošno populacijo obremenjeni z znatno višjim tveganjem za razvoj srčnožilnih bolezni ter celokupno umrljivostjo, tako da spadajo v najvišjo skupino tveganja za nastanek srčnožilnih dogodkov (1, 2).

Obstajajo štiri tarčne populacije, ki zajemajo celotno populacijo bolnikov s kronično ledvično boleznijo:

1. bolniki s kronično ledvično odpovedjo;
2. bolniki s končno ledvično odpovedjo, zdravljeni s hemodializo;
3. bolniki s končno ledvično odpovedjo, zdravljeni s peritonealno dializo;
4. bolniki s presajeno ledvico.

Kronična ledvična odpoved je klinično opredeljena kot zmanjšanje glomerulne filtracije, ki se pokaže s porastom serumske koncentracije kreatinina nad normalo. Med bolnike s kronično ledvično boleznijo pa spadajo že tudi bolniki s povečanim izločanjem celokupnih beljakovin in/ali albuminov v urinu (vključujoč diabetike z mikroalbuminurijo), čeprav serumski kreatinin še ni zvišan. Albuminurija se pri bolniku s kronično ledvično boleznijo običajno pojavi še pred pričetkom zmanjšanja glomerulne filtracije in je v tesni povezavi s srčnožilnimi boleznimi.

Med srčnožilne bolezni prištevamo ishemično bolezen srca (kronični koronarni sindrom – stabilna angina pectoris in akutni koronarni sindrom – nestabilna angina pectoris, akutni srčni infarkt z elevacijo ST spojnice ali brez nje ter nenadna srčna smrt), cerebrovaskularne bolezni (tranzitorna ishemična ataka in možganska kap), periferno arterijsko žilno bolezen (intermitentne klavdikacije) in kongestivno srčno popuščanje, ki je posledica ishemične bolezni srca, bolezni srčnih zaklopk in hipertenzivne bolezni srca. Velik pomen za oceno srčnožilnih bolezni imajo hipertrofija levega prekata, kronične aritmije in elektrokardiografske nenormalnosti.

Že leta 1974 je Lindner s sod. opisal pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo znatno obremenjenost s srčnožilnimi boleznimi (3). Le-te so danes vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, saj povzročijo med temi bolniki približno 50% smrti (4). Tako je npr. v ZDA, kjer je letna umrljivost dializnih bolnikov 2-krat višja kot v Evropi, 5-letno preživetje moškega, starejšega od 65 let, ki zaradi končne ledvične odpovedi prične dializno zdravljenje, slabše kot enako starega moškega s kolorektalnim karcinomom ali karcinomom prostate (5). Petletno preživetje ženske, starejše od 65 let, ki prične dializno zdravljenje v ZDA, je slabše od enako stare ženske s karcinomom dojke ali kolorektalnim karcinomom (5). Pri dializnih bolni-

kih je pogosto potrebno bolnišnično zdravljenje, tretjina je posledica srčnožilnih bolezni (5).

Ateroskleroza je osnovni vzrok večine srčnožilnih bolezni, njena etiologija je večplastna (6). Tradicionalni srčnožilni dejavniki tveganja v splošni populaciji ter tudi pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo so starost, sladkorna bolezen, moški spol, družinska obremenitev s koronarno boleznijo, arterijska hipertenzija, visoka koncentracija lipoproteinov nizke gostote («low-density lipoprotein» - LDL), znižana koncentracija lipoproteinov visoke gostote («high density lipoprotein»-HDL), kajenje, telesna neadekvatnost, menopavza in psihosocialni stres (1, 5). Sočasno pa so pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo prisotni tudi dejavniki tveganja, povezani s kronično ledvično boleznijo in s samo kronično ledvično odpovedjo, kamor sodijo albuminurija in/ali proteinurija, preobremenitev z zunajcelično tekočino, elektrolitsko neravnovesje, protrombotični dejavniki, hipertrigliceridemija, hiperhomocitemija, zvišan lipoprotein (a) (Lp[a]), mikrovnetje ter dejavniki tveganja, povezani s kronično uremijo, med katere sodijo ob znani hemodinamski preobremenitvi še anemija, hipalbuminemija, hiperparatiroidizem, metabolična acidoza ter zvišan oksidacijski stres (5).

Poznavanje klinične epidemiologije srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in po presaditvi ledvice je še vedno preskromno in je prišlo v ospredje zanimanja na področju nefrologije šele v zadnjih letih (5, 7). Večina raziskav o aterosklerozi je bila opravljena pri dializnih bolnikih, pri katerih so že klinično prisotne srčnožilne bolezni pogoste. Bistveno manj z izsledki podprtih podatkov pa imamo o aterosklerozi in srčnožilnih boleznih pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo od začetne do napredovale stopnje. Teh bolnikov pa je bistveno več kot bolnikov na nadomestnem zdravljenju končne ledvične odpovedi z dializo.

Ateroskleroza in arterioskleroza pri kronični ledvični odpovedi

Arterijski sistem ima dve različni in ločeni funkciji: dovajanje krvi tkivom in organom s čim manjšo izgubo srednjega tlaka in ublažitev pulzacij, ki nastanejo ob intermitentnem iztisu srca, tako da je pretok krvi skozi organe ves čas skoraj stalen (2). Ti nalogi opravijo arterije kot prevodne in elastične cevi. Srčnožilne zaplete lahko pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo pripišemo dvema glavnima mehanizmoma: aterosklerozi in arteriosklerozi.

Za aterosklerozo je značilna prisotnost plakov in je najpogostejša bolezen, ki prizadene prevodno funkcijo arterij. Spremembe v prevodni funkciji so posledica zožitve ali zaprtja arterij s posledičnim zmanjšanjem dotoka krvi ter s tem nastalo ishemijo ali infarktom tkiva. Ateroskleroza je primarno bolezen intime, v svoji razporeditvi je žariščna ter se pojavi pretežno na razcepišču karotidnih, koronarnih, renalnih arterij, infrarenalne aorte in femoralnih arterij. Dejavniki tveganja in mehanizmi ateroskleroze so kompleksni ter vključujejo kajenje, lipidne nenormalnosti, trombogenezo, tvorbo vazoaktivnih snovi in rastnih dejavnikov ter mediatorje vnetja. Poleg teh humoralnih dejavnikov vplivajo na aterogenezo tudi mehanski dejavniki, kot so strižne sile in tenzijski stres. Vlogo mehanskih dejavnikov potrjuje visoka prevalenca ateroskleroze pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo (2).

Arterioskleroza je poglavitni vzrok spremembe elastičnosti lastnosti arterij. Primarno gre za degenerativne spremembe medije, ki so razporejene v torakalni aorti ter centralnih arterijah in povzročijo dilatacijo, difuzno hipertrofijo in otrdelost arterij. Posledica arterioskleroze je difuzna zadebelitev fibroelastične intime, kopičenje kolagena, osnovne substance medije ter fragmentacija elastičnih lamel medije s sekundarno fibrozo in kalcifikacijami. Te spremembe so bolj izražene v aorti in centralnih arterijah kot pa v arterijah okončin (2).

Ateroskleroza torej tipično skoraj izključno prizadene prevodno funkcijo arterij, medtem ko za arteriosklerozo tega ne moremo trditi. V zahodni populaciji oba procesa pogosto potekata sočasno, oba napredujeta s staranjem, imata podobne patogenetske mehanizme, kar včasih otežuje ločevanje med njima.

Ateroskleroza je pogost vzrok umrljivosti bolnikov s končno ledvično odpovedjo, pomembno mesto zavzemata srčni infarkt ter možganskožilni dogodki (2, 3). Srčnožilna umrljivost kroničnega dializnega bolnika je približno 10- do 20-krat višja kot v splošni populaciji, stopnja možganskožilne smrti pa je skoraj 10-krat višja (2).

Najpomembnejša posledica arterioskleroze je otrdelost arterij, ki se kaže v povečani sistolični napetosti levega prekata in nenormalnem razmerju med sistolnim in diastolnim časom napetosti (8-10). Posledice tega so hipertrofija levega prekata in spremenjena koronarna perfuzija z zmanjšanjem subendokardnega pretoka (9, 10). Premer levega prekata in premer arterij sta v medsebojni povezavi, obstaja značilna povezava med debelino intime medije skupne karotide ter med debelino stene levega prekata in/ali maso levega prekata. Te povezave so neodvisne od drugih dejavnikov, kot so starost, površina telesa in spol (11). Debelina intime-medije glavnih centralnih arterij je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo večja kot pri neuremičnih bolnikih (11-16).

Prevalenca ateroskleroze pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo

Epidemiologija srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je bila do nedavnega deležna majhne pozornosti (7). Vzrok za pomanjkljive podatke je posledica dejstva, da so ti bolniki zelo številni ter bistveno manj dostopni za raziskave, kot so dializni in bolniki s presajeno ledvico. Zelo verjetno je obseg srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo velik. Domnevajo, da imajo bolniki s kronično ledvično odpovedjo ob pričetku dializnega zdravljenja zelo visoko prevalenco ateroskleroze, kar nakazuje, da se razvoj srčnožilnih bolezni prične že pred in med stanjem kronične ledvične odpovedi. To potrjujeta tudi raziskavi, v katerih so ugotovili pospešeno aterosklerozo karotidnih arterij pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo v primerjavi s prostovoljci z normalnim delovanjem ledvic, niso pa ugotovili razlike v aterosklerozi pri bolnikih tik pred začetkom dializnega zdravljenja in bolnikih na hemodializi (17, 18). Ocenjena prevalenca srčnožilnih bolezni je pri splošni populaciji 5-12%, pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi s hemodializo in/ali peritonealno dializo 40%, pri bolnikih s presajeno ledvico 15%, za bolnike s kronično ledvično odpovedjo pa ni dostopnih podatkov (7). Danes je namreč le malo objavljenih raziskav, v katerih so proučevali prisotnost srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo.

Začetek kronične ledvične odpovedi lahko označimo z začetkom nepopravljive ledvične okvare (1). Specifičen in občutljiv označevalec ledvične okvare je prisotnost albuminurije in/ali proteinurije. Majhne količine bodisi albuminov in/ali proteinov v urinu so pomemben zgodnji znak kronične ledvične odpovedi in pomemben dejavnik zvečanega tveganja za srčnožilno obolenost in umrljivost (1).

Nekaj več je podatkov o prevalenci hipertrofije levega prekata pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo. Levin s sodelavci je ugotovil, da je prevalenca hipertrofije levega prekata v obratnem sorazmerju s stopnjo ledvične funkcije (19). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim kot 50, med 25 in 49 ter manj kot 25 ml/min je bila prevalenca hipertrofije levega prekata 26,7%, 30,8% in 45,2% (19). Graves s sodelavci je ugotovil statistično značilno razliko v masi levega prekata, masni indeks levega prekata je bil pri zdravih prostovoljcih 78,8 g/m²,

pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo 120,5 g/m² in pri dializnih bolnikih 136 g/m². Ultrazvok srca je bil normalen le pri 37% bolnikov s kronično ledvično odpovedjo in pri 29% dializnih bolnikov (7). Dejavnika tveganja za razvoj hipertrofije levega prekata sta anemija in arterijska hipertenzija (1), njuna delna korekcija vodi v regresijo hipertrofije levega prekata (20).

Dosedanje prospektivne raziskave so pokazale, da je zmanjšana ledvična funkcija neodvisni napovedni dejavnik vseh vzrokov srčnožilne umrljivosti (1). V randomizirani kontrolni raziskavi (Hypertension, Detection and Follow-up Program – HDFP) so pri 10.940 bolnikih ocenjevali vpliv različnih vrednosti krvnega tlaka na srčnožilno obolevnost in umrljivost ter kot dodatek pri teh bolnikih ocenjevali povezavo med vrednostmi kreatinina ter srčnožilno obolevnostjo in umrljivostjo (21). Bolniki z vrednostmi kreatinina nad 150 µmol/L so imeli 3-krat višjo 8-letno umrljivost v primerjavi z bolniki, ki so imeli vrednosti kreatinina pod 150 µmol/L (21). Pomembno je, da je bilo med bolniki z vrednostmi kreatinina nad 150 µmol/L 3-krat več smrti zaradi srčnožilnih bolezni kot pa zaradi same ledvične odpovedi (21). To je pomembno s praktičnega stališča, saj imajo lahko bolniki s kronično ledvično odpovedjo večje tveganje za razvoj srčnožilnih bolezni kot bolniki s končno ledvično odpovedjo (1).

Prevalenca ateroskleroze pri hemodializnih bolnikih

Ob pričetku dializnega zdravljenja ima 40–75% bolnikov izražene srčnožilne bolezni, ki povzročijo vse do 50% smrti (1, 7, 22). Umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni je pri dializnih bolnikih približno 10- do 20-krat višja kot v splošni populaciji, in to ne glede na spol, raso in prisotnost sladkorne bolezni (1). Tudi po primerjavi glede na starost ostaja srčnožilna umrljivost pri dializnih bolnikih 10-krat višja kot v splošni populaciji (1). Znano je, da je srčnožilna umrljivost (opredeljena kot smrt zaradi srčne aritmije, kardiomiopatije, zastoja srca, srčnega infarkta, aterosklerotične bolezni srca in pljučnega edema) pri mladih dializnih bolnikih (med 25. in 34. letom starosti) med 500- do 1000-krat višja kot pri enako stari splošni populaciji (1, 23).

Zanimiva je tudi raziskava Herzoga in sod., ki so spremljali 34.189 dializnih bolnikov in ugotovili, da je umrljivost med temi bolniki 1 leto po prebolelem srčnem infarktu 59% ter po 5 letih 90%, kar je bistveno višja umrljivost kot v splošni populaciji (24). Donahue s sod. je v 11-letni raziskavi med sladkornimi bolniki 2 leti po prebolelem srčnem infarktu ugotovil 25-odstotno umrljivost pri moških in 34-odstotno umrljivost pri ženskah (25). Visoka stopnja umrljivosti je značilna tudi za dializne bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem (1). V kanadski raziskavi je bilo mediano preživetje dializnih bolnikov po razvoju novonastalega kongestivnega srčnega popuščanja samo 18 mesecev (26). Koronarna bolezen in kongestivno srčno popuščanje sta ob pričetku dializnega zdravljenja prisotni pri 40% bolnikov (1, 7), vendar se zdi ta ocena podcenjena, kar dokazujejo koronarografske preiskave pri asimptomatskih diabetikih s končno ledvično odpovedjo (27) in raziskava Foleya s sod., ki je z ehokardiografijo prikazal hipertrofijo levega prekata pri 75% bolnikov ob pričetku dializnega zdravljenja (28).

Prevalenca ishemične bolezni srca je ob pričetku dializnega zdravljenja (glede na podatke nacionalnih registrov) v ZDA 41%, v Avstraliji in Novi Zelandiji 36% in v Kanadi 28% (5, 29). Visoka prevalenca srčnožilnih bolezni ob pričetku dialize podaja domnevo, da je predializno obdobje kronične ledvične bolezni stanje visokega tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni (5). To potrjujejo že prej omenjene raziskave o aterosklerozi pri bolnikih tik pred pričetkom dialize in bolnikih na dializi (12, 14, 17, 18). Del tega tveganja lahko pripišemo sladkorni bolezni in arterijski hipertenziji, ki sta pogosta vzroka konč-

ne ledvične odpovedi. London in Fabiani sta ugotovila 75-odstotno prevalenco hipertrofije levega prekata in 12-odstotno prevalenco nizkega iztisnega deleža levega prekata po 10 letih hemodialize (30). Dilatacija levega prekata s kompenzativno hipertrofijo se nadaljuje po pričetku dialize (5). V kanadski raziskavi so ugotovili 3,6-odstotno letno incidenco ishemične bolezni srca, 8-odstotno letno verjetnost, da bo dializni bolnik hospitaliziran zaradi srčnega infarkta ali angine pectoris ter 10-odstotno letno verjetnost za hospitalizacijo kot posledico pljučnega edema (31, 32). V ZDA so opisali, da ima med dializnimi bolniki 42% bolnikov v anamnezi srčni infarkt ali revaskularizacijski poseg, 40% bolnikov pa pred tem epizodo srčnega popuščanja (7). V ZDA je letna umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni v splošni populaciji 0,27%, pri hemodializnih bolnikih pa 35-krat višja in znaša 9,5% (33). Visoka umrljivost je značilna za moške, ženske, belce, črnce in diabetike. Zanimivo je, da so opisali pospešeno aterosklerozo tudi pri skupini bolnikov s kronično ledvično odpovedjo kot posledico analgetične nefropatije, zdravljenih s hemodializo (34). Incidenca smrti zaradi ishemične bolezni srca v splošni populaciji se med državami razlikuje in je v južnoevropskih državah nižja kot v severnoevropskih državah, to razmerje pa velja tudi za dializno populacijo (35).

Znano je, da aterosklerotične spremembe karotidnega ožilja odsevajo splošno prisotnost ateroskleroze, ultrazvočne meritve debeline intime-medije karotidnega ožilja in prisotnost plakov so bile doslej prikazane tudi kot kazalec koronarne ateroskleroze (36). Meritve debeline intime-medije so avtorji uporabili v predhodnih raziskavah pri splošni populaciji ter tudi v raziskavah, v katerih so bili vključeni bolniki s končno odpovedjo ledvic (11–16, 37–40). V primerjanju bolnikov s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s hemodializo, in zdravih so ugotovili statistično značilno večjo debelino intime-medije karotidnih arterij pri hemodializnih bolnikih (11, 12, 14, 16). Pogostejše so bili pri hemodializnih bolnikih prisotni tudi plaki v karotidnih arterijah (13, 14, 16).

Prevalenca ateroskleroze pri bolnikih na peritonealni dializi

Prevalenca koronarne bolezni in hipertrofije levega prekata je podobna pri hemodializnih bolnikih in bolnikih na peritonealni dializi (7). Prevalenca ishemične bolezni srca je pri bolnikih na peritonealni dializi okrog 40%, v enakem deležu je prisotna prevalenca srčnega popuščanja (22). Srčnožilne bolezni so vzrok 40% smrti pri bolnikih na peritonealni dializi (7). Letna umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni je pri bolnikih na peritonealni dializi 9,7% in je podobna kot pri hemodializnih bolnikih (9,5%) (33). Starostno razporejena srčnožilna umrljivost je 10- do 20-krat višja kot v splošni populaciji (7). Tako kot pri hemodializnih bolnikih je tudi pri bolnikih na peritonealni dializi srčno popuščanje glavni napovednik umrljivosti (7).

Prevalenca ateroskleroze pri bolnikih s presajeno ledvico

Bolniki z ledvičnim presadkom so v bistvu izbrana podskupina dializne populacije in so v primerjavi z dializnimi bolniki mlajši, v boljši kondiciji in imajo manjšo stopnjo srčnožilne obolevnosti (5). V kanadski ehokardiografski raziskavi je samo 11% dializnih bolnikov s presajeno ledvico imelo predhodno srčno popuščanje in le 1% srčni infarkt (41). Vendarle je prevalenca srčnožilnih bolezni pri prejemnikih ledvičnega presadka višja kot v splošni populaciji (7). Prevalenca koronarne bolezni je ocenjena na 15% (7), prevalenca hipertrofije levega prekata med 50 in 70% (7), incidenca srčnega infarkta pa je 3- do 5-krat višja kot v splošni populaciji (42). Presaditev ledvice je v bistvu stanje kronične ledvične odpovedi in zato pred-

stavlja veliko tveganje za srčnožilne bolezni, poleg tega pa je dodatni dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni tudi kronično imunosupresivno zdravljenje, ki ga bolniki s presajeno ledvico jemljejo ves čas delovanja presadka (5).

Dejavniki tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija ima pomembno vlogo v patogenezi ateroskleroze in žilnih sprememb, povezanih z ishemijo in krvavitvami (43). Visoka tenzijska napetost v stenah arterij, ki nastaja pri arterijski hipertenziji, zveča endotelijsko prepustnost za makromolekule in na ta način aktivira na stres občutljive ionske kanalčke (2). Arterijska hipertenzija je povezana z zvišanimi tveganji za nastanek srčnožilnih bolezni (hipertrofija levega prekata, dilatacija levega prekata, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca), progresijo ledvične bolezni in zvišano umrljivostjo (2, 4, 5). Arterijska hipertenzija ni vedno le posledica zvišanega perifernega upora, temveč lahko zrcali zvišan minutni volumen srca zaradi anemije, preobremenitve s soljo in tekočinami, arteriovenske fistule ali pa zrcali arteriosklerozo (5).

Arterijska hipertenzija je med bolniki s kronično in končno ledvično odpovedjo zelo pogosta in prisotna vsaj pri 80% teh bolnikov (2, 44). Po pričetku dializnega zdravljenja arterijska hipertenzija ostaja prisotna še pri velikem deležu teh bolnikov, pogosto je odsoten fiziološki nočni padec krvnega tlaka (2, 4). Foley s sod. je v svoji raziskavi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ugotovil, da je bil po prilagoditvi glede na starost, sladkorno bolezen, hemoglobin, serumski albumin, ishemično bolezen srca vsak porast srednjega arterijskega tlaka za 10 mm Hg povezan s progresivnim porastom koncentrične hipertrofije levega prekata in novonastalim razvojem srčnega popuščanja ter ishemične bolezni srca (45). Ti podatki nakazujejo, da igra arterijska hipertenzija med dializnimi bolniki eno glavnih vlog pri nastanku srčne okvare (46). Sistolični krvni tlak je vsaj tako pomemben dejavnik tveganja za koronarno bolezen kot diastolični krvni tlak (47), izolirana sistolična hipertenzija pa sedaj potrjena kot eden glavnih dejavnikov tveganja za koronarno bolezen in možgansko kap (48).

Klinične in epidemiološke raziskave so pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pokazale visoko prevalenco izolirane sistolične hipertenzije (2). Le-ta je povezana z zvečanjem pulznega tlaka, ki je neodvisen in pomemben napovednik srčnega infarkta ter koronarne smrti. Povečan pulzni tlak povzroči zmanjšanje elastičnosti arterij, lahko pa je dejavnik miokardne ishemije celo v odsotnosti pomembnih okluzivnih aterosklozičnih sprememb (2).

Zaradi jasne povezave med arterijsko hipertenzijo in okluzivnimi žilnimi spremembami pri dializnih bolnikih je potrebna agresivna kontrola arterijske hipertenzije že v času začetne stopnje ledvične odpovedi, saj lahko na ta način pomembno zmanjšamo incidenco miokardne ishemije po začetku dializnega zdravljenja (2, 49). Optimalen krvni tlak je enak ali nižji kot 120/80 mm Hg. Ciljni krvni tlak za antihipertenzivno zdravljenje je opredeljen kot nižji od 140/90 mm Hg. Nizek krvni tlak lahko nakazuje prisotnost neodkrite srčnožilne bolezni. Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in pri bolnikih s presajeno ledvico je zaželeni ciljni krvni tlak za preprečevanje napredovanja ledvične bolezni pod 125/75 mm Hg pri bolnikih s proteinurijo in pod 130/85 mm Hg pri bolnikih brez proteinurije (50). V edini do danes izvedeni prospektivni raziskavi dializne populacije je krvni tlak 140/90 mm Hg zmanjšal pojav hipertrofije levega prekata in smrti (45). Zato je pri

dializnih bolnikih razumen ciljni tlak enak ali nižji kot 140/90 mm Hg. Vendar pa so pri starejših bolnikih, ki danes predstavljajo večino dializne populacije, te vrednosti krvnega tlaka lahko prenizke in jih lahko izpostavljajo pogostim epizodam hipotenzije in hipoperfuzije med samo dializo, zato so za te bolnike bolj primerne povprečne vrednosti krvnega tlaka, ki so enake ali nižje kot 160/90 mm Hg (4).

Natančna in objektivna ocena arterijske hipertenzije je pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo ključnega pomena zaradi preprečevanja škodljivih posledic arterijske hipertenzije. Znano je, da neinvazivno 24-urno merjenje krvnega tlaka arterijsko hipertenzijo bolje opredeli kot konvencionalne meritve krvnega tlaka v ambulantni (51), dobljene vrednosti pa so pri prvi metodi v primerjavi z drugo metodo tudi bolj povezane glede srčnožilne obolevnosti in umrljivosti. V zadnjih letih hitro narašča uporaba avtomatskih merilcev 24-urnega krvnega tlaka, ki izpodrivajo klasične ročne živosrebrne sfingomaneometre. Hipertenzivni bolniki, pri katerih pride do nočnega padca krvnega tlaka za 10% ali več glede na dnevne vrednosti krvnega tlaka, so t. i. »dipperji«, bolniki, pri katerih pa je ta padec pod 10% ali sploh odsoten, pa so t. i. »non-dipperji«. Na cirkadiani ritem krvnega tlaka vplivajo demografski (starost, etnična pripadnost), nevrohormonski (simpatični živčni sistem, nivo kortizola, renin-angiotenzin-aldosteron sistem) in patofiziološki dejavniki (sladkorna bolezen, ledvična odpoved, feokromocitom...) ter dejavniki okolja (kajenje, vnos soli in alkohola, nočne dejavnosti in kakovost spanja) (52). Kljub številnim raziskavam v literaturi med nefrologi še vedno ni soglasja glede opredelitve vrednosti normalnega (zaželenega) krvnega tlaka preko dneva in preko noči pri dializnem bolniku. Neustrezen nočni padec krvnega tlaka je zelo pogost pri številnih ledvičnih boleznih (primarne ledvične bolezni, kronična ledvična bolezen pred dializo, končna ledvična odpoved, zdravljena s hemodializo ali peritonealno dializo, presaditev ledvice) (53). Nenormalna cirkadiana variabilnost krvnega tlaka je povezana s hitrejšim upadanjem ledvične funkcije in povečano stopnjo okvare drugih tarčnih organov, zlasti hipertrofijo in dilatacijo levega prekata (52, 53). V prihodnjih raziskavah bo potrebno najti morebitno povezavo med cirkadianimi nenormalnostmi in funkcionalnimi motnjami v aortnih in karotidnih barorefleksih, povzročenimi z uremično pogojenimi strukturnimi spremembami sten velikih arterij (za debelitev arterijske intime in medije, arterijske kalcifikacije in povečana togost arterij) (53).

Motnje metabolizma glukoze

Pri uremičnih bolnikih se v metabolizmu ogljikovih hidratov pojavlja vrsta nepravilnosti. Že leta je dobro znana insulinska rezistenca (2), ki je poleg hiperinsulinemije ter motene tolerance za glukozo aterogena (6, 54). Insulinska rezistenca je v stanju ledvične odpovedi vsaj deloma odgovorna za moteno aktivacijo lipoproteinske lipaze in posledično kopičenje lipoproteinov zelo nizke gostote (»very low density lipoprotein« - VLDL) in lipoproteinov vmesne gostote (»intermediate density lipoprotein« - IDL) (2). Pogosto se izboljša po začetku dializnega zdravljenja (2). Po drugi strani pa ima lahko zvišan vnos glukoze med zdravljenjem s peritonealno dializo aterogeni potencial zaradi indukcije različnih lipidnih nenormalnosti, kot so zvečana produkcija VLDL in trigliceridov ter zmanjšanje holesterola HDL (55). Hiperinsulinemija je bila nedavno opisana tudi kot samostojni dejavnik tveganja za ishemično bolezen srca (56).

Sladkorna bolezen je dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Diabetiki s kronično ledvično odpovedjo imajo visoko prevalenco srčnožilnih bolezni (50). Ni znano, ali hiperglikemija »sama po sebi« povzroča srčnožilne bolezni v splošni populaciji in tudi pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (50). Po razvrstitvi glede

na spol in starost imajo dializni bolniki s sladkorno boleznijo v primerjavi z dializnimi bolniki brez sladkorne bolezni podobno stopnjo progresije ehokardiografskih motenj in razvoja novonastalega srčnega popuščanja, vendar pa bistveno višjo stopnjo novonastale ishemične bolezni srca, celokupne umrljivosti in srčnožilne umrljivosti (57).

Dislipidemija

Za uremični sindrom so značilne številne kvantitativne in kvalitativne motnje presnove lipoproteinov. Posledice teh motenj vsaj teoretično prispevajo k patogenezi ateroskleroze pri kronični ledvični odpovedi (2). Najpomembnejše kvantitativne nepravilnosti so zvišanje serumskih trigliceridov, IDL, s holesterolom bogatih VLDL in apolipoproteinov B (apoB) ter zmanjšanje HDL (2). Prihaja tudi do številnih motenj v dinamiki transporta holesterola, vključno z zmanjšano hitrostjo transporta HDL v VLDL in LDL ter inhibicije transporta holesterola iz perifernih celic v krvni obtok (2). Pojavljajo se tudi kvalitativne spremembe lipoproteinov, ki vključujejo zvišano oksidacijo, karbamilacijo in transformacijo z napredovalimi glikacijskimi končnimi produkti (AGE) (2). Do oksidativnega stresa prihaja na ravni lipidov, proteinov ter oksidiranih LDL delcev, ki so prisotni v človeških aterosklerotičnih spremembah (2). Oksidacijski procesi pospešujejo aterosklerozo, verjetno preko vmešavanja v normalno lipoproteinsko funkcijo in hkrati produkcijo visoko reaktivnih lipidnih peroksidacijskih produktov (2). V aterosklerotičnih spremembah prihaja do izrazitega imunološkega odgovora, usmerjenega proti epitopom oksidiranih LDL delcev (2). Zaradi zvečanega števila receptorjev, ki sprejemajo LDL, prihaja v primerjavi z zdravimi osebami pri dializnih bolnikih do večjega prevzemanja oksidiranih LDL delcev, posledica česar je povečana tvorba ateromastih sprememb (2, 58, 59). AGE-LDL delci so v primerjavi z normalnimi delci LDL v večjem obsegu dostopni za prevzemanje v stene krvnih žil, ker se takšni transformirani delci v obtoku zadržujejo dlje časa (60). Burdick s sod. je v raziskavi pri kroničnih dializnih bolnikih ugotovil značilno povezavo med debelino intime medije karotid (zgodnja ateroskleroza) in serumsko koncentracijo LDL (61). Dve drugi raziskavi pa tega nista potrdili (12, 62).

Prevalenca hiperlipidemije je pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo višja kot v splošni populaciji, odvisna pa je od vzroka ledvične bolezni, stopnje ledvične funkcije, ciljne populacije in vrste lipoproteinov (5, 6, 63). Najvišjo prevalenco zvišanega celokupnega ali LDL holesterola imajo bolniki s kronično ledvično odpovedjo in nefrotičnim sindromom, bolniki, zdravljeni s peritonealno dializo, in prejemniki ledvičnega presadka, nižjo prevalenco pa imajo bolniki na kronični hemodializi (5, 6). V vseh teh omenjenih podskupinah bolnikov pa je prisotna visoka prevalenca zvišanih serumskih trigliceridov, običajno z znižanimi vrednostmi HDL (5, 6). Sladkorni bolniki na dializi, umrli zaradi srčnega infarkta, imajo v primerjavi s preživelimi bolniki značilno višje mediane vrednosti celokupnega serumskega holesterola, LDL, višje razmerje LDL/HDL in višjo raven apoB (64). V literaturi je objavljenih malo longitudinalnih raziskav na večjem številu dializnih bolnikov, ki bi jih spremljali od začetka dializnega zdravljenja in ki bi pojasnile stopnjo tveganja za srčnožilne bolezni glede na različne lipidne nenormalnosti, ki so prisotne v stanju kronične uremije. Vendar pa nekateri avtorji menijo, da prevalenca hiperholesterolemije pri hemodializnih bolnikih v primerjavi s splošno populacijo ni zvišana (33, 44). To bi lahko zrcalilo visoko prevalenco podhranjenosti med dializnimi bolniki (44). Smernice za obravnavo dislipidemije pri dializnih bolnikih priporočajo telesno dejavnost, ciljne vrednosti serumskega LDL holesterola pod 3 mmol/L in serumskih trigliceridov pod 2 mmol/L (4). Pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja je pristop zdravljenja s hipolipemiki individualen. Glede na podatke je

proces ateroskleroze pri dializnih bolnikih drugačen kot v splošni populaciji, dejanska korist uporabe hipolipemikov pa pri teh bolnikih še ni bila prikazana, zato bo potrebno počakati na rezultate kliničnih raziskav (4D, UK HARP in CHORUS raziskave) (4).

Lipoprotein (a)

Lp(a) je sestavljen iz delcev LDL, ki so z disulfidnimi vezmi vezani na apoprotein, podoben plazminogenu (6, 44). Koncentracija Lp(a) je pri zdravem človeku skoraj izključno genetsko določena, ni odvisna od starosti, spola, prehranjevalnih navad in se med življenjem ne spreminja (65, 66). Pri zdravi populaciji je raven Lp(a) v času življenja sorazmerno konstantna (67) in nanjo ne moremo vplivati s spremembo dietnega režima. Raziskave so pokazale, da je Lp(a) eden izmed pomembnih in hkrati neodvisni dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze in srčnožilnih zapletov v splošni populaciji (68). Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo so opisane zvečane koncentracije Lp(a), ki niso genetsko pogojene (66, 69), pri hemodializnih bolnikih pa so povezane z usodnimi srčnožilnimi dogodki (70, 71). Z zvišanim tveganjem za srčnožilne bolezni so povezane zvišane koncentracije Lp(a), zlasti nad 30 mg/dl (72). Čeprav ostaja napovedna vrednost Lp(a) manj jasna in nasprotujoča si (73), pa se tveganje za srčnožilne bolezni poveča ob zvišanju Lp(a) ter sočasno prisotnih drugih lipidnih dejavnikov tveganja, kot so zvišan LDL, zvišan apoB ali zmanjšan HDL (74, 75). Opisano je zmanjšanje koncentracije Lp(a) po presaditvi ledvice (76). Kompleksno razmerje med serumsko koncentracijo Lp(a) in aterogenezo pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo zahteva nadaljnje raziskave.

Homocistein

Homocistein je aminokislina in je presnovni produkt metionina. Razgradnja homocisteina poteka po dveh poteh, pri katerih kot kofaktorji sodelujejo folna kislina, vitamin B6 (piridoksin) in vitamin B12 (kobalamin). Hiperhomocisteinemija je znan neodvisen dejavnik tveganja za aterosklerozo in koronarno bolezen (4, 77, 78). Homocistein je znatno zvišan pri bolnikih s kronično in končno ledvično odpovedjo (pri pribl. 90% bolnikov v primerjavi s 5% v splošni populaciji in pribl. 35% pri koronarnih bolnikih). Njegove povprečne vrednosti so pri teh in bolnikih s presajeno ledvico približno dvakrat višje kot pri zdravih osebah (1, 44, 77). Tipična povprečna vrednost homocisteina pri odraslih brez koronarne bolezni je 10 $\mu\text{mol/L}$, pri koronarnih bolnikih 15 $\mu\text{mol/L}$, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pa vse do 100 $\mu\text{mol/L}$ (6, 77). Hiperhomocisteinemija je prisotna pred in po začetku dializnega zdravljenja, na splošno pa vztraja tudi po uspešni presaditvi ledvice (4). Glavni vzrok kopičenja homocisteina bi lahko bil nezadosten vnos folne kisline (4). Med hemodializnim zdravljenjem lahko nastopi stanje relativnega pomanjkanja folne kisline, ki je vodotopen in dializabilen vitamin in se normalno odstranjuje med dializnim postopkom (79). V skladu z nedavno raziskavo so pri kronično uremičnih bolnikih povišane le celokupna in tri proste oblike homocisteina, ne pa tudi homocistein v reducirani obliki, za katero se domneva, da deluje proaterogeno (80). Zdravljenje z nadfiziološkimi odmerki folne kisline, folinične kisline, vitamina B6 in vitamina B12 lahko pri dializnih bolnikih zmanjša koncentracijo plazemskega homocisteina, čeprav drugi avtorji tega niso potrdili (44, 81).

Motnje metabolizma kalcija in fosfata

Motnje metabolizma kalcija in fosfata imajo lahko vlogo v razvoju srčnožilnih bolezni pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju končne odpovedi ledvic. Vpleteni dejavniki so zvišana koncentracija serumskega kalcija in fosfata, sekun-

darni hiperparatiroidizem, aplikacija fosfatnih vezalcev in nadomeščanje vitamina D. Vendar učinek vseh teh dejavnikov na srčnožilni sistem še vedno ni povsem pojasnjen, saj obstajajo razlike med rezultati laboratorijskih raziskav in kliničnim vplivom teh sprememb na eksperimentalnih živalih ter in vitro raziskavah. To še zlasti velja za zvišan parathormon (PTH) ter njegov učinek na srce in žilje. V raziskavah in vitro ter na živalih so ugotovili, da PTH prispeva k intramocični preobremenitvi s kalcijem, aktivira fibroblaste ter pospešuje razvoj intramiokardne fibroze, kar je eden izmed temeljev razvoja hipertrofije levega prekata v kronični uremiji (4). Tudi primarni in sekundarni hiperparatiroidizem sta pri ljudeh povezana z zvišano miokardno koncentracijo kalcija (82), a so klinične posledice sekundarnega hiperparatiroidizma manj jasne (4). Učinki paratiroidektomije na funkcijo in strukturo levega prekata pri dializnih bolnikih so različni (4). V nekaterih raziskavah so po paratiroidektomiji opisali značilno izboljšanje srčne funkcije (83), večina avtorjev pa ni opazovala značilnih sprememb v strukturi in funkciji levega prekata (84, 85). Sekundarni hiperparatiroidizem in zvišan produkt kalcija in fosfata sta povezana s kalcifikacijami srčnih zaklopk (86) in koronarnih arterij (87). V primerjavi z neuremičnimi imajo uremični bolniki večjo prevaleco zapletenih ateromastih sprememb z žilnimi kalcifikacijami in znatno višjo stopnjo enoletnih reokluzij po perkutani angioplastiki (PTCA) (tudi do 70%) (2).

Kalcifikacije srčnih zaklopk so večinoma povezane s hiperfosfatemijo in najpogostejše prisotne pri bolnikih z nizkim PTH in adinamično boleznijo kosti (88), prav tako pa so tudi kalcifikacije arterij v neposredni povezavi s hiperfosfatemijo in pogostejše pri starejših bolnikih ter v prisotnosti adinamične bolezni kosti (89). Dolgotrajno zdravljenje z vitaminom D lahko pospeši žilne kalcifikacije (90). Poleg tega je hiperfosfatemija povezana z umrljivostjo dializnih bolnikov (91). Tako je trenutno najbolj razširjena uporaba fosfatnih vezalcev na bazi kalcija, na žalost pa lahko učinkovito kontrolo serumskega fosfata dosežemo le z visokimi odmerki teh zdravil. Posledica tega so pogosta obdobja hiperkalcemije, to pa nadalje prispeva k metastatskim kalcifikacijam. Alternativni pristop h kontroli hiperfosfatemije je zmerna uporaba aluminijevih vezalcev, uporaba sevelamerja in povečanje učinkovitosti dializnega zdravljenja (bodisi podaljšanje časa dialize ali uporaba konvektivnih tehnik).

Anemija

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je anemija pogosto prisotna. Anemija je dejavnik tveganja za razvoj hipertrofije levega prekata, novonastalega in ponavljajočega se srčnega popuščanja ter srčnožilne umrljivosti (1, 92). Anemija napoveduje umrljivost neodvisno od starosti, sladkorne bolezni, srčnega popuščanja, hipoalbuminemije, serumskega kreatinina, srednjega arterijskega tlaka ali ultrazvočno prisotne srčne bolezni (93). Neodvisno relativno tveganje za umrljivost znaša 1,18 pri padcu hemoglobina za 10 g/l (93). Anemija torej neodvisno napoveduje srčno popuščanje ob začetku dialize in kasnejšo ponovitev srčnega popuščanja (4). Zmanjšanje anemije z eritropoetinom poveča transport kisika, zmanjša minutni volumen srca, posledično zmanjša srčno delo, posledica je zmanjšanje hipertrofije levega prekata (1, 4). Vendar pa zdravljenje z eritropoetinom zviša krvni tlak tudi pri do 30% dializnih bolnikov (94), nezdravljen porast krvnega tlaka pa spet poveča obremenitev srca in izzove srčnožilne bolezni. Poleg tega pa korekcija anemije izboljša uremično koagulopatijo, zveča viskoznost krvi, zmanjša deformacijo eritrocitov, kar ima lahko za posledico povečano tvorbo krvnih strdkov (95). Varne zgornje in ciljne vrednosti hemoglobina/hematokrita ob zdravljenju z eritropoetinom so še vedno predmet razprav.

Zdi se, da je ciljni hemoglobin 120 g/l primeren in varen za vse bolnike, potrebno se je izogniti prehitremu zviševanju hemoglobina, poleg tega pa so potrebne skrbne kontrole krvnega tlaka. Nerešeno področje v zdravljenju anemije pri kronični ledvični odpovedi ostaja nadomeščanje železa, ki lahko dolgoročno vpliva na srčnožilne zaplete. Znano je namreč, da je namerno zmanjšanje železa pri neledvičnih bolnikih povezano z zmanjšanjem oksidacije LDL ter zvečanjem koncentracije HDL. Prostovoljno dajanje krvi je povezano z velikim in značilnim zmanjšanjem arterioskleroze in žilnih dogodkov (4). Pri bolnikih s hemokromatozo se pojavlja miokardna disfunkcija. Zato se zdi razumljiva in sprejemljiva zgornja vrednost feritina 500 ng/ml, dokler ne bo razmerje med tveganjem in koristnostjo visokih vrednosti feritina pojasnjeno in jasno opredeljeno (4).

Verjetno bi bila potrebna zgodnja korekcija anemije, še v obdobju pred končno odpovedjo ledvic, le tako bi lahko zmanjšali hipertrofijo levega prekata, kar bi posledično pomenilo zmanjšano umrljivost.

Kajenje

Kajenje je pomemben dejavnik tveganja za koronarno bolezen. Zdi se, da kajenje destabilizira koronarne plake in pospešuje razpon plakov ter na ta način pospešuje nastanek srčnega infarkta in nenadne srčne smrti, še zlasti pri bolnikih s sočasno prisotnimi drugimi dejavniki tveganja ali napredovalo ateroskleroze. Tudi pri ljudeh, ki so bili v preteklosti hudi kadilci, se tveganje za koronarne dogodke po prenehanju kajenja zmanjša za polovico (96).

Mikrovnetje in okužba

Vnetje igra pomembno vlogo v patogenezi ateroskleroze v splošni populaciji. V zadnjem desetletju je vrsta raziskav pokazala, da ima vnetje žilnih sten ključno vlogo v začetku in napredovanju procesov ateroskleroze ter pri eroziji, fisuri in rupturi plakov. Kot posledica tega je bila ateroskleroza opredeljena kot »vnetna bolezen« (97). Koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) je neodvisni napovedni dejavnik tveganja za srčni infarkt in možgansko kap (98). Zmanjšanje tveganja za srčni infarkt je povezano z jemanjem aspirina in je v neposredni povezavi s koncentracijo CRP (98). To nakazuje možnost, da imajo protivnetna zdravila koristne učinke v zmanjšanju srčnožilnih bolezni. Zvišana koncentracija CRP pri bolnikih s kronično in končno ledvično odpovedjo je povezana z višjo splošno in srčnožilno umrljivostjo (99, 100) ter podhranjenostjo (101) teh bolnikov. V literaturi omenjajo vlogo okužbe s Chlamydia pneumoniae ter citomegalovirusom (CMV) (1, 2, 4). Zvišane vrednosti IgA titrov proti Chlamydii pneumoniae pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in zvišanim CRP nakazujejo možno vzročno povezavo med okužbo s Chlamydia pneumoniae in srčnožilnimi boleznimi (102). Vendar je Danesh s sod. v prospektivni raziskavi izključil povezavo med IgG titri proti Chlamydii pneumonii in koronarno boleznijo (103). V tej raziskavi je bila zajeta splošna populacija in ne samo bolniki s kronično ledvično odpovedjo. Virusne okužbe, ki so pogostejše pri uremičnih bolnikih kot v splošni populaciji, lahko prav tako igrajo vlogo v patogenezi srčnožilnih bolezni. Okužba s CMV ali adenovirusi verjetno inducira proliferacijo gladkomišičnih celic žil, imunološko okvaro in okvaro žilne reparacije aterosklerotičnih lezij (2). Okužba s CMV pred tem je bila nedavno dokazana kot pomemben neodvisen dejavnik tveganja za restenoze po koronarni angioplastiki in aterektomiji (104).

Zvišano tveganje za srčnožilne bolezni imajo dializni bolniki z zvišanimi koncentracijami CRP (nad 15 mg/L) in pri teh bolnikih so zaželeni diagnostične preiskave odkrivanja klinično očitnih ali prikritih srčnožilnih bolezni in okužb (4).

Zaključki

Klinična epidemiologija srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo je v zadnjih letih postala eno od pomembnih raziskovalnih polj v nefrologiji. Zaradi možnosti izboljšanja preživetja in kvalitete življenja pri bolnikih s kroničnimi ledvičnimi boleznimi so potrebne še nadaljnje raziskave, zlasti na področju klinične epidemiologije srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, prejemnikih presajene ledvice, bolnikih s končno ledvično odpovedjo, zdravljenih s hemodializo ali peritonealno dializo. Prav tako bo potrebno opredeliti klinični pomen dejavnikov tveganja, tudi tistih, ki so povezani z uremijo, ter opredeliti klinično učinkovitost zdravljenja dejavnikov tveganja srčnožilnih bolezni pri bolnikih s kroničnimi boleznimi ledvic.

Literatura

- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: Suppl 1: S117-31.
- London GM, Drüke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-95.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
- 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.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-15.
- Culleton BF, Wilson PWF. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S5-15.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-23.
- Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Arnold E ed. McDonald's blood flow in arteries: Theoretic, experimental and clinical principles. London: McDonald, 1991: 276-8.
- O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
- O'Rourke MF. Vascular impedance: The relationship between pressure and flow. In: Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 94-132, 185-243.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-8.
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.
- Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2004-12.
- Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2000; 9: 691-5.
- Burdick L, Periti M, Salvaggio A et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non invasive study in vivo. *Clin Nephrol* 1994; 42: 121-6.
- Pascasio L, Bianco F, Giordini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 713-20.
- Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pečovnik-Balon B. Atherosclerosis in patients with end-stage renal failure prior to initiation of hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: A104-4.
- Hojs R, Ekart R, Dvoršak B. Ateroskleroza pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo tik pred začetkom hemodializnega zdravljenja. In: Buturovič-Ponikvar J, Bren A eds. 2. slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo ob 30-letnici dialize in transplantacije ledvic v Sloveniji. Zbornik. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2000: 137-42.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
- Portoles J, Torralba A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. *Hypertension* 1989; 13: Suppl 1: I-80-93.
- U. S. Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998: 1-1.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: Suppl 3: S112-9.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799-805.
- Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 245-52.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
- Bennet WM, Kloster F, Rosch J, Barry J, Porter GA. Natural history of a asymptomatic coronary arteriographic lesions in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1978; 65: 779-84.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
- U. S. Renal Data System. The USRDS dialysis morbidity and mortality study. Wave 2. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 2 Suppl 1: S67-85.
- London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: Echocardiographic insights. In: Parfrey PS, Harnett JD eds. Cardiac dysfunction in chronic uremia. Boston: Kluwer, 1992: 117-38.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-34.
- Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214-34.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
- Hojs R, Ekart R, Dvoršak B. Atherosclerosis in patients with analgesic nephropathy treated with hemodialysis. *Nephrology* 2002; 7: 272-6.
- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: Suppl 2: 7-35.
- Hojs R, Dvoršak B, Ekart R. Carotid intima-media thickness and plaques in patients with chronic renal failure at the start of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; ASN program and abstracts 1998: American Society of Nephrology, 1998: 72A-2A.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-42.
- Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 788-92.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
- Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: Suppl 1: S74-S74.
- Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908-14.
- Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease: Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-7.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-34.
- Coresh J, Longenecker JC, Miller III ER, Young HJ, Klag MJ. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S24-30.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
- London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 194-211.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-46.
- Wilking SV, Belanger A, Kannel WB, D'Agostino RB, Steel K. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988; 260: 3451-5.
- Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierra O. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 1980; 68: 363-9.
- Levey AS, Eknayan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-33.
- Erturk S, Ertug AE, Ates K et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2050-4.
- White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit* 2000; 5: Suppl 1: S17-23.
- Covic A, Goldsmith DJ. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability. *J Nephrol* 1999; 12: 220-9.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-6.

55. Lindholm B, Norbeck HE. Serum lipids and lipoproteins during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 1986; 220: 143–51.
56. Després JP, Lamarche B, Mauriège P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952–7.
57. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 1997; 40: 1307–12.
58. Ando M, Lundkvist I, Bergström J, Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 773–80.
59. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793–5.
60. Bucala R, Makita Z, Vega G et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9441–5.
61. Burdick L, Periti M, Salvaggio A et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 121–6.
62. Kronenberg F, Kathrein H, König P et al. Apolipoprotein (a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1405–11.
63. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: Suppl 3: S142–56.
64. Tschöpe W, Koch M, Thomas B et al. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance haemodialysis: Results of prospective study. *Nephron* 1993; 64: 354–8.
65. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein (a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90: 52–60.
66. Ekart R, Dvoršak B, Hojs R, Gorenjak M. Lipoprotein (a) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih skronično hemodializo. *Zdrav Vestn* 1999; 68: 429–32.
67. Albers JJ, Adolphson JL, Hazzard WR. Radio-immunoassay of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Res* 1977; 18: 331–8.
68. Angles-Cano E. Structural basis for the pathophysiology of lipoprotein (a) in the atherothrombotic process. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 1271–80.
69. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein (a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein (a). *J Clin Invest* 1993; 91: 397–401.
70. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–82.
71. Cressman MD, Abood D, O'Neil J, Hoff HF. Lp(a) and premature mortality during chronic hemodialysis treatment. *Chem Phys Lipids* 1994; 67–68: 419–27.
72. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men: The lipid research clinics coronary primary prevention trial. *JAMA* 1994; 271: 999–1003.
73. Haber E. Angiotensin-converting enzyme and lipoprotein (a) as risk factors for myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1888–90.
74. Kronenberg F. Lipoprotein (a) in renal disease: What we have, what we need, what we can forget. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 766–9.
75. Callow MJ, Verstuyft J, Tangirala R, Palinski W, Rubin EM. Atherogenesis in transgenic mice with human apolipoprotein B and lipoprotein (a). *J Clin Invest* 1995; 96: 1639–46.
76. Massy ZA, Bader CA, Chevalier A et al. Serum lipoprotein (a) levels in chronic renal failure and renal transplant patient. *J Nephrol* 1994; 7: 229–36.
77. Dvoršak B, Hojs R. Hiperhomocisteinemija pri hemodializnih bolnikih. In: Buturovič-Ponikvar J, Bren AF eds. Zbornik 2. slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo ob 30-letnici dialize in transplantacije ledvic v Sloveniji; 27.–30. 9. 2000. Brdo pri Kranju. Ljubljana: Klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, 2000: 237–42.
78. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
79. Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water-soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43: 1319–28.
80. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. *Nephron* 1995; 70: 62–7.
81. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose-vitamin B treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147–52.
82. Amann K, Gross ML, London GM et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085–7.
83. Drüeke T, Fleury J, Touré Y et al. Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in hemodialysis patients. *Lancet* 1980; 1: 112–4.
84. Zucchelli P, Santoro A, Zucchelli M et al. Long-term effects of parathyroidectomy on cardiac and autonomic nervous system functions in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 45–50.
85. Fellner SK, Lang RM, Neumann A et al. Parathyroid hormone and myocardial performance in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 320–5.
86. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guérin AP. Calcification of the aortic valve in the dialysed patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778–83.
87. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
88. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M. Evolutive aortic stenosis in haemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25.
89. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–21.
90. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931–6.
91. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
92. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
93. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: Suppl 4: S3–7.
94. Brunkhorst R, Nonnast-Daniel B, Koch KM, Frei U. Hypertension as a possible complication of recombinant human erythropoietin therapy. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 118–25.
95. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317–23.
96. Kannel WB, D'Agostino RB. Risk reduction after quitting smoking. *Quality of Life and Cardiovascular Care* 1989; 1: 84–5.
97. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
98. Ridker PM, Cushman M, Stampher MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
99. Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 1336–42.
100. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–58.
101. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–76.
102. Steinvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T, Karnell A, Samuelsson A. Does persistent infection with Chlamydia pneumoniae increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 2531–2.
103. Danesh J, Whincup P, Walker M et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208–13.
104. Zhou YF, Leon MB, Wacławski MA et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624–30.