

Medicinski fakultet Priština/Kosovska Mitrovica

Stručni članak

Professional article

UDK 616.13-004-073:616.61-78-056.24

DOI: 10.2298/MPNS0606270S

**ATEROSKLEROZA U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ INSUFICIJENCIJI - ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA***ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF ATHEROSCLEROSIS IN CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY***Radojica STOLIĆ, Goran TRAJKOVIĆ i Gordana ŠUBARIĆ-GORGIEVA**

**Sažetak** - Ateroskleroza se kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom javlja češće nego u opštoj populaciji. Cilj studije bio je da utvrdi učestalost ateroskleroze i faktore rizika bolesnika na hemodijalizi. Ispitana su 62 bolesnika (36 muškaraca i 26 žena), prosečne starosti  $56 \pm 13$  godina i dužine dijaliziranja  $65,7 \pm 46,7$  meseci. Ispitanicima je provereno prisustvo faktora rizika, izmeren indeks telesne mase, ispitano postojanje kalcifikacije mekih tkiva, urađene biohemijske analize i ultrazvučni snimak dupleks skenerom karotidnih arterija. Kod dve trećine bolesnika, starijih od pedeset godina je otkriveno zadebljanje intima-medije kompleksa. Nema značajne razlike u učestalosti ateroskleroze među polovima, kalcifikaciji tkiva, prisustvu plakova, pušenju i dijabetes melitusa. Nema korelacije između debljine intima medije kompleksa i klasičnih faktora rizika ateroskleroze. Postoji statistički značajna razlika između ateroskleroze, godina starosti i dužine dijaliziranja. Ateroskleroza je pronađena kod 68% bolesnika između pete i sedme decenije života. Dužina dijaliziranja i godine života su statistički značajni faktori ateroskleroze.

**Cljučne reči:** Arterioskleroza + dijagnoza; Tunika Intima; Hemodijaliza; Karotidne arterije; Ultrasonografija; Faktori rizika

**Uvod**

Otkako su Lindner i saradnici 1974. godine utvrdili ubrzan proces ateroskleroze kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, brojni radovi su dokumentovali češću pojavu plakova koronarnih arterija kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom. Dokazano je da je rizik od kardiovaskularnih bolesti u trećoj deceniji života bolesnika na hemodijalizi (HD), sličan predvidljivom riziku za pojavu kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji u sedmoj i osmoj deceniji. Buzzela i saradnici pokazuju da bubrežna insuficijencija značajno utiče na uvećanje već postojećeg, a manje na nastanak novog aterosklerotskog plaka. Schwarz i saradnici navode da koronarni plak kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) karakteriše uvećanje debljine intima-medije, infiltracija i aktivacija makrofaga, kao i primetna kalcifikacija [1].

Tradicionalni faktori rizika kardiovaskularnih bolesti su: starost, dijabetes melitus, muški pol, nasleđe, arterijska hipertenzija, dislipidemija, gojaznost, menopauza i psihosocijalni stres [2]. Veći broj radova, objavljenih poslednjih godina, ukazuje na postojanje novih, netradicionalnih faktora ateroskleroze kod bolesnika sa HBI. To su zapaljenski sindrom, malnutricija, oksidativni stres i anemija [3].

Ultrazvučno merenje debljine intima-medije i registrovanje prisustva plakova karotidnih arterija smatra se indikatorom koronarne ateroskleroze [4]. B-mod ehosonografija je efikasna metoda u vizualizaciji hemodinamičkog protoka, evidentiranju plakova karotidnih arterija a korisna je za brzo i neinvazivno otkrivanje i kontrolu progresije supkliničke forme ateroskleroze [5-7].

Cilj rada je da se utvrdi učestalost pojave ateroskleroze i ukaže na faktore rizika koji su odgovorni za pojavu ateroskleroze kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi.

**Materijal i metode**

U toku 2004. godine, ispitana su 62 bolesnika, 36 muškaraca (58%) i 26 žena (42%), prosečne starosti  $56 \pm 13$  godina i dužine dijaliziranja  $65,7 \pm 46,7$  meseci, koji su lečeni hroničnim hemodijalizama na Odeljenju za hemodijalizu, Kliničkog centra Kragujevac.

Svim ispitanicima je provereno prisustvo tradicionalnih faktora rizika (starost, pol, pušenje, postojanje dijabetes melitusa), izmeren indeks telesne mase ( $BMI\ m^2/kg$ ), ispitano postojanje kalcifikacije mekih tkiva korišćenjem rendgen dijagnostike (karlica i ekstremiteti). Svim bolesnicima je urađen lipidni profil (ukupni holesterol, trigliceridi, HDL, LDL), urea, kreatinin, glikemija, albumini, ukupni kalcijum, neorganski fosfor i parathormon, standardnom laboratorijskom metodologijom.

Dopler metodom na aparatu ŠDU-2200 SHIMADZU (Tokio, Japan), upotrebom sonde od 7,5 MHz visoke rezolucije merena je debljina intime medije. Abnormalnom se smatrala vrednost veća od 0,80 mm [5] i prisustvo plakova karotidnih arterija. Merenje je izvedeno na 2 cm ispod i iznad karotidne bifurkacije, po tri merenja na svakoj strani [8]. Na osnovu debljine intima-medije karotidnih arterija bolesnici su podeljeni na grupu bolesnika sa aterosklerozom i na grupu bolesnika bez ateroskleroze.

U analizi podataka korišćeni su deskriptivni statistički metodi, od postupaka za testiranje hipoteza

korišćeni su hi-kvadrat test i t-test. Za analizu povezanosti varijabli korišćena je korelaciona i regresiona analiza. Testiranje statističkih hipoteza obavljeno je na nivou značajnosti od 0,05.

**Tabela 1.** Distribucija bolesnika prema polu

**Table 1.** Sex distribution of patients

Grupa/Group	Pol/Sex				Svega	
	Muški/Male		Ženski/Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Bez ateroskleroze/Without atherosclerosis	12	60	8	40	20	32,3
Sa aterosklerozom/With atherosclerosis	24	57	18	43	42	67,7
Ukupno/Total	36	58	26	42	62	100

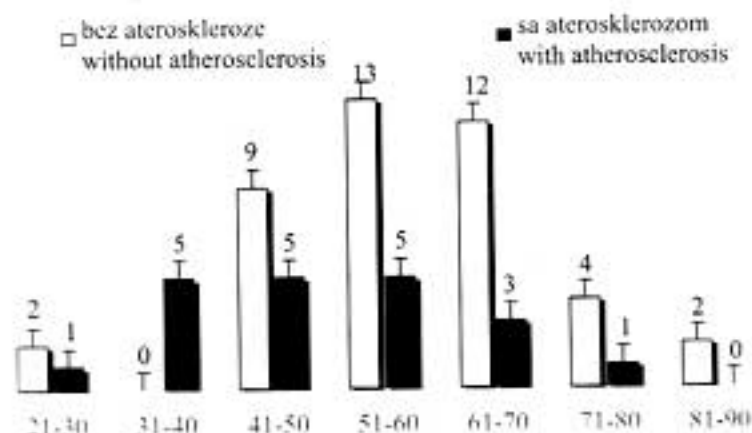
hi-kvadrat=0,045;  $p=0,831$ /chi-square=0,045;  $p=0,831$

## Rezultati

U populaciji od 62 ispitanika 20 (32%) bolesnika (12 muškaraca i 8 žena), nisu imali ehosonografske kriterijume za aterosklerozu. Kod 42 (68%) bolesnika (24 muškaraca i 18 žena) pronađeni su parametri koji ukazuju na aterosklerozu.

Razlika u učestalosti ateroskleroze između grupa bolesnika svrstanih prema polu nije bila statistički značajna (hi-kvadrat=0,045;  $p=0,831$ ) (Tabela 1).

U grupi bolesnika bez ateroskleroze 11 bolesnika je bilo mlađe od 50 godina, 5 je bilo u grupi između 51 i 60 godina, a samo jedan je bio stariji od 71 godine. U grupi ispitanika sa ispoljenim aterosklerotskim promenama samo 2 bolesnika su bila mlađa od 40 godina, u uzrastu od 41-50 godina bilo je 9 bolesnika a 27 ispitanika je bilo preko 51 godine starosti (Grafikon 1).



**Grafikon 1.** Distribucija bolesnika prema starosti

**Graph 1.** Age distribution of patients

Nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika sa i bez ateroskleroze u odnosu na kalcifikacije mekih tkiva ( $p=0,918$ ), prisustvo plakova karotidnih arterija ( $p=0,138$ ), pušenje cigareta ( $p=0,956$ ) i postojanje dijabetes melitusa ( $p=0,106$ ) (Tabela 2).

Analiza podataka, za obe grupe ispitanika, nije pokazala značajnu korelaciju između debljine intima-medije i klasičnih faktora rizika ateroskleroze, kao što su holesterol, trigliceridi, albumini, kalcijum, fosfor, HDL, LDL, BMI i parathormon. Statistički značajna pozitivna povezanost utvrđena je između ateroskleroze i starosti bolesnika;  $p=0,008$ ,

**Tabela 2.** Uticaj odabranih faktora rizika na pojavu ateroskleroze

**Table 2.** Effects of some risk factors for atherosclerosis

Grupa/Groups		Kalcifikacije		Plak		Pušač		D. mellitus	
		Calcification		Plaque		Smoker			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Bez ateroskleroze/Without atherosclerosis	Da/Yes	5	25	6	30	7	35	5	25
	Ne/No	15	75	14	70	13	65	15	75
Sa aterosklerozom/With atherosclerosis	Da/Yes	10	24	21	50	15	36	4	10
	Ne/No	32	76	21	50	27	64	38	90
hi-kvadrat test/Chi square test		0,11		2,2		0,03		2,62	
p		0,92		0,14		0,96		0,11	

odnosno dužine dijaliziranja;  $p=0,04$ . Multiplom regresijom, gde je intima-medije zavisna varijabla a starost i dužina dijaliziranja nezavisne varijable, regresioni model je statistički značajan ( $F=8,22$ ;  $p=0,001$ ). Proporcija objašnjene varijanse u regresionom modelu iznosi 0,218. Obe nezavisne varijable imaju statistički značajne nagibe ( $p<0,01$ ). Regresioni model ima oblik  $y=0,477 + 0,006$  (starost + 0,002) dužina dijaliziranja (Tabela 3).

**Tabela 3.** Korelacija debljine intime medije karotidne arterije i analiziranih faktora rizika za nastanak ateroskleroze

**Table 3.** Correlation between the intima-media thickness of the carotid arteries and analyzed risk factors for atherosclerosis

Varijabla	Korelacija	n	p
Variable	Correlation		
Starost/Age	0,33	62	0,01
Dužina dijaliziranja/Length of dialysis	0,26	62	0,04
Holesterol/Cholesterol	0,06	61	N.S.
Trigliceridi/Triglycerides	-0,07	61	N.S.
Albumini/Albumens	-0,01	61	N.S.
Ca	0,04	62	N.S.
p	0,07	58	N.S.
HDL	0,23	59	N.S.
LDL	-0,08	41	N.S.
Indeks telesne mase/Body mass index	-0,21	62	N.S.
Parathormon	0,04	60	N.S.

## Diskusija

Aterosklerotska bolest je značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom [1,2]. Neki od faktora rizika za pojavu ateroskleroze u opštoj populaciji, uključujući pol, starost, hiperlipidemiju, dijabetes melitus, javljaju se češće kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i imaju značajnu ulogu za ubrzanje procesa ateroskleroze [2]. Od kako su Pignoli i saradnici ustanovili valjanost B mod ultrasonografskog pregleda karotidne arterije, dobijena je pouzdana metoda za otkrivanje i kontrolu progresije supkliničke forme ateroskleroze [5-7].

Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da dve trećine bolesnika ima ultrasonografski ispoljene parametre ateroskleroze, što je u saglasnosti sa rezultatima objavljenih radova. Evidentna dominacija muškog pola, kod bolesnika sa aterosklerozom, nije kod naših bolesnika dostigla statističku značaj-



nost (hi-kvadrat=0,045,  $p=0,831$ ), što nije u skladu sa dostupnim podacima [2], ali se može objasniti relativno malom grupom ispitanika. Učestalost ateroskleroze u našoj studiji je najveća kod bolesnika preko 50 godina, što je u skladu sa objavljenim podacima [2]. Kalcifikacije mekih tkiva i prisustvo plakova u karotidnim arterijama, u našem ispitivanju, nisu bile značajan faktor ateroskleroze. To ukazuje da plakovi i kalcifikacije krvnih sudova nisu samo posledica aterosklerotskog procesa. Pušenje (bivši i aktivni pušači) i dijabetes, takođe ne predstavljaju činioce aterogenosti naših bolesnika. Haapanen i saradnici i Whisnant i saradnici smatraju da je pušenje značajan faktor karotidne ateroskleroze u studiji sa većim brojem pacijenata [2]. Naši rezultati, najverovatnije zbog manjeg uzorka ispitanika, nisu u skladu sa navedenim podacima.

Dopler parametri ateroskleroze nisu pokazali značajnu korelaciju sa tradicionalnim faktorima rizika kao što je poremećaj lipidnog statusa, hipoalbuminemija, metabolički disbalans kalcijuma i fosfora, indeks telesne mase i parathormon. Jedino su godine starosti ( $p=0,008$ ) i dužina dijaliziranja ( $p=0,04$ ) bili u statistički značajnoj pozitivnoj povezanosti sa pojavom ateroskleroze, što je u saglasnosti sa izveštajima iz literature [1-3]. Takođe, prikazano multivarijantnom regresionom analizom,

gde je debljina intima-medije zavisna varijabla a starost i dužina dijaliziranja nezavisne varijable, regresioni model je statistički značajan.

S obzirom na to da je broj naših ispitanika bio mali, učestalost pojave ateroskleroze kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, merenjem debljine intima-medije kompleksa, mora se veoma oprezno interpretirati da bi se ukazalo na faktore rizika koji su odgovorni za nastanak i razvoj ateroskleroze kod ove populacije bolesnika. Zato su potrebne dalje studije, na većem broju ispitanika, da bi se dobili validniji podaci o odnosu intima-medije karotidnih arterija i ateroskleroze.

### Zaključak

B-mod ultrasonografija karotidne arterije, pored kliničko-biohemijskih faktora, je značajna neinvazivna metoda za detekciju ateroskleroze. U grupi od 62 bolesnika, lečeni ambulantnim hemodijalizama, Dopler parametri ateroskleroze utvrđeni su kod 68% pacijenata. Najveća učestalost ateroskleroze zabeležena je između pete i sedme decenije života. Debljina intima-medije karotidnih arterija, kao važan marker ateroskleroze, značajno korelira sa godinama starosti i dužinom dijaliziranja a ne korelira sa tradicionalnim faktorima rizika.

### Literatura

1. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1927-39.
2. Fujisawa M, Haramaki R, Miyazaki H, Imaizumi T, Okuda S. Role of Lipoprotein(a) and TGF- $\beta$ 1 in atherosclerosis of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1889-95.
3. Papagianni A, Kalavoulou M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:113-9.
4. Masse M, Hébert MJ, Troyanov S, Vigneault N, Sirois L, Madore F. Soluble Fas is a marker of peripheral arterial occlusive disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:485-91.
5. Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, Hoshi T, Takasawa M, Nukata M, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke* 2002;33:1493.
6. Umemura A, Yamada K. B-Mode flow imaging of the carotid artery. *Stroke* 2001;32:2055.
7. Delcker A, Diener HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke* 1995;26:2016-22.
8. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis: results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 1995;26:1781-6.

### Summary

#### Introduction

Atherosclerosis is more frequent in patients with chronic renal insufficiency than in general population. The aim of this study was to investigate the frequency of atherosclerosis and risk factors in hemodialysis patients.

#### Material and methods

We studied 62 patients (36 male and 26 female; mean age,  $56 \pm 13$  years). The mean time on HD was  $65.7 \pm 46.7$  months. These patient underwent the following examinations: assessments of risk factors, body mass index, soft tissue calcification biochemical analyses and Duplex ultrasonography of carotid arteries.

#### Results

In two thirds of patients older than fifty years, thickening of the intima-media complex was found. No statistically significant difference was found in the frequency of atherosclerosis regarding sex, tissue calcification, plaque, smoking and Diabetes Mellitus. There was no correlation between the thickness of the intima-media complex and traditional risk factors for atherosclerosis. However, there was a statistically significant correlation among atherosclerosis, age and time on dialysis. Atherosclerosis was found in 68% of patients between the age of fifty and seventy years. Duration of dialysis and age are statistically significant factors for atherosclerosis.

**Key words:** Arteriosclerosis + diagnosis; Tunica Intima; Renal Dialysis; Carotid Arteries; Ultrasonography; Risk Factors

Rad je primljen 13. IV 2005.

Prihvaćen za štampu 30. VI 2005.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:5-6:270-272.