

# Znaczenie wskaźnika objętości lewego przedsionka u chorych z niewydolnością nerek

## The value of left atrial volume index in patients with end-stage renal disease

Tomasz Zapolski<sup>1</sup>, Andrzej Wysokiński<sup>1</sup>, Anna Jaroszyńska, <sup>1</sup> Andrzej Jaroszyński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### STRESZCZENIE

Wielkość lewego przedsionka (LA) może być wyrażona za pomocą wielu parametrów z uwzględnieniem wskaźników planimetrycznych i objętościowych. Objętość LA weryfikowana do powierzchni ciała, wyrażana jako wskaźnik objętości LA (LAVI), uważana jest za najbardziej wartościowy spośród nich. Powiększenie LA związane jest z licznymi czynnikami fizjologicznymi, takimi jak: płeć męska, starzenie się organizmu czy wyczynowe uprawianie sportu. W warunkach patologicznych przyczyną powiększenia jamy LA może być przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe. Może to być konsekwencją nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego w efekcie prowadzących do niewydolności serca, ale bywa także następstwem licznych pozasercowych schorzeń, w tym również schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). U chorych z ESRD powiększeniu LA towarzyszy jednocześnie pogorszenie jego czynności. Zespół tych zmian określa się mianem kardiomiopatii mocznicowej. Jest ona przykładem kardiomiopatii złożonej, ponieważ powstaje w wyniku niekorzystnych zmian hemodynamicznych oraz szkodliwego wpływu toksyn mocznicowych, charakterystycznych dla ESRD. Zmianom strukturalnym i czynnościowym LA towarzyszy wiele nieprawidłowości biochemicznych, takich jak: podwyższenie stężenia *N-końcowego*

propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), peptydu natriuretycznego typu B (BNP), wskaźników stanu zapalnego (w tym białka C-reaktywnego [CRP]), zwiększenie stężenia troponiny, a także zmniejszenie produkcji tlenu azotu z jednoczesnym wzrostem stężenia asymetrycznej dimetyloargininy. Powszechnie LAVI jest uważany za wartościowy potencjalny wskaźnik stratyfikacji oraz monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z migotaniem przedsionków, udarem mózgu, chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością krążenia, cukrzycą, a także ESRD.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 88–95*

**Słowa kluczowe:** lewy przedsionek, wskaźnik objętości lewego przedsionka, czynność lewego przedsionka, schyłkowa niewydolność nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe

### ABSTRACT

Left atrium (LA) size may be expressed by several parameters, including planimetric and volumetric indices. LA volume adjusted to body surface area is expressed as LA volume index (LAVI) and is the most valuable of them. LA size increases with many different physiological conditions including body size, male gender, professional sport activity and aging. In pathological circumstances LA enlargement oc-

Adres do korespondencji  
dr hab. n. med. Tomasz Zapolski  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Jaczewskiego 8, 20–950 Lublin  
faks: 81 747 56 20  
e-mail: zapolia@wp.pl

curs in response to two main pathophysiologic conditions: pressure and volume overload. This can be observed in cardiac abnormalities finally resulting in heart failure as well as numerous primary non-cardiac diseases including end-stage renal disease (ESRD). In patients with ESRD LA enlargement is accompanied by deterioration of LA function. A combination of these changes is referred to as uremic cardiomyopathy. It is an example of complex cardiomyopathy because is formed as a result of adverse hemodynamic changes and negative influence of uremic toxins. Structural and functional changes of LA are followed by a number of biochemical abnormalities such as: increasing the level of N-terminal pro B-type natriuretic pepti-

de (NT-proBNP), B-type natriuretic peptide (BNP), inflammation markers including C-reactive protein (CRP), troponin concentration and a decrease in nitric oxide production while increasing content of asymmetric dimethylarginine. It has been postulated to use in LAVI as a potent biomarker for stratification and monitoring cardio-vascular risk in patients with atrial fibrillation, stroke, coronary artery disease, heart failure, ESRD and diabetes.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 88–95*

**Key words:** left atrium, left atrium volume index, left atrium function, end-stage renal disease, cardio-vascular risk

## FIZJOLOGIA CZYNNOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA

Czynność lewego przedsionka (LA, *left atrium*) w cyklu serca można podzielić na trzy główne fazy [1]. W czasie skurczu lewej komory (LV, *left ventricle*) oraz okresu rozkurczu izowolumetrycznego LA stanowi rezerwuuar dla krwi napływającej z żył płucnych, generując energię w postaci ciśnienia, które umożliwi przepływ krwi na kolejnym etapie. W początkowym okresie rozkurczu LV zaczyna się druga faza czynności LA, kiedy stanowi on niejako kanał umożliwiający bierne, zgodne z gradientem ciśnień, przemieszczenie się krwi do LV po otwarciu zastawki mitralnej. Etap trzeci, ostatni, jest zależny od aktywnej czynności skurczowej LA w końcowej fazie rozkurczu. Jest on o tyle istotny, że — jak obliczono — zwiększa o 20–30% objętość LV [2, 3]. Czynność LA jako dodatkowej pompy wspomagającej czynność skurczową LV jest szczególnie ważna w sytuacjach jej upośledzonej z różnych przyczyn kurczliwości [4]. Poszczególne etapy pracy LA odzwierciedlają liczne wskaźniki hemodynamiczne, takie jak: frakcja wyrzutowa LA ( $LA_{EF}$ , *left atrium ejection fraction*), frakcja czynnego opróżniania LA ( $LA_{AE}$ , *left atrium active emptying fraction*), frakcja biernego opróżniania LA ( $LA_{PE}$ , *left atrium passive emptying fraction*), wskaźnik ekspansji LA ( $LA_{IE}$ , *left atrium index of expansion*) oraz frakcja skracania LA ( $LA_{FS}$ , *left atrium fractional shortening*).

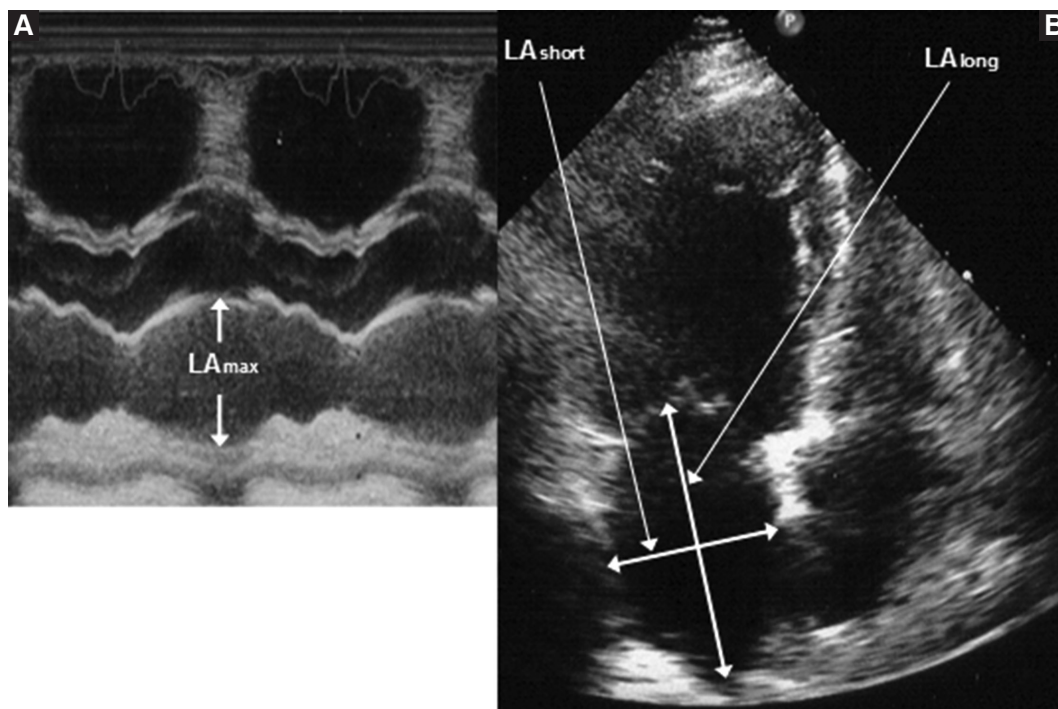
W czasie rozkurczu LA poddany jest bezpośrednio wpływowi ciśnienia rozkurczowego panującego w LV, które wzrasta wraz z nasilaniem się jej niewydolności.

W konsekwencji wzrasta także ciśnienie w LA w celu zapewnienia właściwego napełnienia LV w okresie rozkurczu [5]. Skutkuje to większym napięciem ściany LA, a w rezultacie poszerzeniem jego jamy. Badania Tsang i wsp. [6] udowodniły ścisłą zależność objętości LA ( $LAV$ , *left atrium volume*) od stopnia nasilenia niewydolności krążenia. Zwiększona LAV odzwierciedla zatem długotrwałość ekspozycji LA na podwyższone ciśnienie napełniania LV w następstwie jej niewydolności. Z tego też względu wielkość LA, zwłaszcza wyrażona jako jego objętość lub, dokładniej, indeksowana do powierzchni ciała, jest cennym parametrem umożliwiającym długoterminowe monitorowanie hemodynamiczne chorych z niewydolnością krążenia. Posługując się analogią można stwierdzić, że wskaźnik objętości lewego przedsionka ( $LAVI$ , *left atrium volume index*) jest w przypadku niewydolności serca tym, czym hemoglobina glikowana ( $HbA_{1c}$ , *glycated hemoglobin*) w przypadku monitorowania chorych z cukrzycą. Wartość LAVI [ $ml/m^2$ ] oblicza się ze wzoru:

$$LAVI = [\pi/6 \times (LA_{max} \times LA_{short} \times LA_{long})]$$

gdzie:

- wymiar maksymalny lewego przedsionka ( $LA_{max}$ , *left atrium maximal diameter* [mm]), mierzony w M-mode, w okresie końcowoskurczowym, bezpośrednio przed otwarciem zastawki mitralnej [7–11] (ryc. 1);
- wymiar maksymalny poprzeczny (przyśrodkowo-boczny) lewego przedsionka ( $LA_{short}$ , *left atrium short [medial-lateral] diameter* [mm]), mierzony w projekcji koniuszkowej czterojamowej (4-CH, *four chamber*



**Rycina 1A, B.** Sposób mierzenia wymiarów lewego przedsionka (LA, *left atrium*) w prezentacjach M-mode (A) i koniuszkowej czterojamowej (B);  $LA_{max}$  (*left atrium maximal diameter*) — wymiar maksymalny LA;  $LA_{short}$  (*left atrium short diameter*) — wymiar maksymalny poprzeczny LA;  $LA_{long}$  (*left atrium longitudinal diameter*) — wymiar maksymalny podłużny LA

*apical view*) w okresie końcowoskurczowym, bezpośrednio przed otwarciem zastawki mitralnej [7, 9, 11, 12] (ryc. 1);

- wymiar maksymalny podłużny (oś długa) lewego przedsionka ( $LA_{long}$ , *left atrium longitudinal diameter [long axis]* [mm]), mierzony w 4-CH w okresie końcowoskurczowym, bezpośrednio przed otwarciem zastawki mitralnej [7, 9, 11, 12] (ryc. 1).

### WARTOŚCI REFERENCYJNE WSKAŹNIKÓW WIELKOŚCI LEWEGO PRZEDSIONKA

Omówione wyżej parametry dotyczące LA mają zastosowanie w badaniach naukowych. Zakresy referencyj-

ne oraz wartości dla kolejnych stopni powiększenia LA przedstawiono w tabeli 1. W praktyce stosuje się głównie LAVI. Na podstawie wielu badań z udziałem dużej liczby chorych dla populacji osób dorosłych jako prawidłową przyjęto wartość LAVI wynoszącą  $22 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup> [13]. Została ona oficjalnie zaaprobowana w standardach Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego (*American Society of Echocardiography*) [8].

### LEWY PRZEDSIONEK U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Schyłkowa niewydolność nerek jest modelowym przykładem przeciążenia objętościowego, które niewąt-

**Tabela 1. Parametry planimetryczne oraz objętościowe dotyczące lewego przedsionka (LA, *left atrial*) — zakresy referencyjne oraz wartości dla kolejnych stopni powiększenia LA (wg [8])**

Parametr	Płeć	Zakres referencyjny	Powiększenie		
			Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
$LA_{max}$ [cm]	K	2,7–3,8	3,9–4,2	4,3–4,6	$\geq 4,7$
	M	3,0–4,0	4,1–4,6	4,7–5,2	$\geq 5,2$
$LA_{max}/BSA$ [cm/m <sup>2</sup> ]		1,5–2,3	2,4–2,6	2,7–2,9	$\geq 3,0$
LAV [ml]	K	22–52	53–62	63–72	$\geq 73$
	M	18–58	59–68	69–78	$\geq 79$
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]		$22 \pm 6$	29–33	34–39	$\geq 40$

$LA_{max}$  (*left atrium maximal diameter*) — wymiar maksymalny LA; K — kobieta; M — mężczyzna; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała; LAV (*left atrium volume*) — objętość LA; LAVI (*left atrium volume index*) — wskaźnik objętości LA

pliwie niekorzystnie wpływa na czynność rozkurczową, a następnie również na skurczową LV. Podobnym niekorzystnym przemianom podlega także LA. Poza aspektem hemodynamicznym u chorych z ESRD na przebudowę LA ma też wpływ niekorzystne metabolicznie czy nawet toksycznie oddziaływanie samej choroby. Nie jest zatem zaskoczeniem istotne zwiększenie LAV, powszechnie obserwowane w ESRD, niezależnie od sposobu leczenia nerkozastępczego [14]. Oba wymienione elementy patofizjologiczne wzajemnie się przeplatają, prowadząc nie tylko do zwiększenia jamy LA, lecz także do upośledzenia jego funkcji, co określa się mianem przedsionkowej kardiomiopatii mocznicowej. Należy podkreślić, że ma ona charakter kardiomiopatii złożonej, gdyż — jak wspomniano — równorzędną rolę w jej powstawaniu odgrywają zarówno czynniki hemodynamiczne towarzyszące ESRD, jak i specyficzne, przeważnie szkodliwe, substancje produkowane i kumulowane w przebiegu tej choroby. Co ciekawe, kardiomiopatia mocznicowa, zarówno dotycząca LV, jak i LA, jest rzadkim przykładem kardiomiopatii potencjalnie odwracalnej, obok takich przyczyn upośledzenia struktury i czynności jam serca, jakie są związane z zapaleniem mięśnia sercowego (kardiomiopatia pozapalna), zaburzeniami rytmu serca o charakterze tachyarytmii (tachykardiomiopatia), stresowej (*takotsubo*) czy marskości żółciowej wątroby. Niekorzystna przemiana LA związana z ESRD, jaką jest przedsionkowa kardiomiopatia mocznicowa, jest jednocześnie niewątpliwie manifestacją remodelingu LA w odpowiedzi na zadziałanie niekorzystnego czynnika sprawczego, jakim jest w tym przypadku ESRD.

Patomechanizm tych nieprawidłowości pozostaje złożony i, jak dotąd, został wyjaśniony tylko fragmentarycznie. Wśród potencjalnych czynników odpowiedzialnych za powstawanie zmian wymienia się przewodnienie [15], nadciśnienie tętnicze [16], nagromadzenie toksyn mocznicowych [16], niedokrwiłość [16, 17], nadczynność przytarczyc [18], nerkowy zespół niedożywieniowo-zapalny [18, 19], zaburzenia elektrolitowe [20], włóknienie śródmiąższowe [18], zaburzenia autonomicznego układu nerwowego [18], a także obecność pozostawionej czynnej przetoki tętniczo-żylniej [18, 21]. Nieprawidłowości zachodzące w układzie krążenia, zwłaszcza w sercu u chorych z mocznicą, można podzielić na dwie grupy. Z jednej strony zależą one od zmienionych warunków hemodynamicznych, towarzyszących ESRD, z drugiej zaś są konsekwencją poważnych przemian metabolicznych, które towarzyszą tej złożonej patologii. Te dwie podsta-

wowe ścieżki patogenetyczne przeplatają się i przenikają wzajemnie, a dokładne prześledzenie wszystkich możliwych powiązań jest niemożliwe.

## **MOCZNICOWA KARDIOMIOPATIA PRZEDSIONKOWA A NIEPRAWIDŁOŚCI BIOCHEMICZNE**

Następstwa biochemiczne stanowią wyjątkowo bogatą i niejednorodną grupę zmian towarzyszących mocznicowemu remodelingowi LA. Coraz więcej przesłanek i danych klinicznych wskazuje na związek między wielkością LA a markerami biochemicznymi u chorych z ESRD.

W badaniach wykazano, że stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide*) w surowicy krwi chorych z ESRD jest istotnie podwyższone w stosunku do osób zdrowych [22]. Dane dotyczące wpływu filtracji kłębuszkowej na peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) u chorych z ESRD dostępne w piśmiennictwie są natomiast sprzeczne. Tagore i wsp. [23] uważają, że — odmiennie niż wartość NT-pro BNP — stężenie BNP jest względnie niezależne od wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Większość badaczy w przypadku oceny chorych z ESRD sugeruje zastosowanie NT-proBNP. Choć dane dotyczące NT-proBNP w ESRD są bardziej spójne, to jednak należy pamiętać, że uzyskano je od chorych, wśród których były także osoby z zaburzeniem czynności LV lub z niewydolnością krążenia [24]. To wyjaśnia, dlaczego tak trudno jest w pełni obiektywnie ocenić wzajemny wpływ współistniejącej choroby serca, dysfunkcji LV oraz przeciążenia objętościowego, a więc stanów zwykle obserwowanych u chorych z ESRD.

Badania wskazują na wysoką korelację LAVI z NT-proBNP w specyficznej grupie chorych leczonych hemodializami [22]. Związek między tymi parametrami był już opisywany wcześniej, jednak w innym ujęciu klinicznym. Kim i wsp. [25] udokumentowali zależność między LAVI a stężeniem NT-proBNP u chorych z niewydolnością serca z zachowaną prawidłową frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*). Jednoczesne zastosowanie zarówno LAVI, jak i NT-proBNP jest bardziej wiarygodne przy stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu niż wykorzystanie innych wskaźników echokardiograficznych lub markerów biochemicznych [26]. Kombinacja tych dwóch parametrów wydaje się zatem wartościowym wskaźnikiem w przypadku oceny zagrożenia nagłym zgonem u chorych z ESRD, w tym także u chorych hemodializowanych. Bez wątplenia konieczne są dalsze badania służące

ocenie istotności związku między LAVI a NT-proBNP w tej grupie chorych.

Większe wartości LAVI współistniejące z wyższym stężeniem NT-proBNP w surowicy krwi mogą być także niedocenianym objawem tak zwanego zespołu sercowo-nerkowego [27]. W tym ujęciu klinicznym powiększenie LA wraz z wyższą zawartością NT-proBNP może wynikać ze wzrostu zależnego od przeciążenia płynowego, czyli od obciążenia wstępnego. Jednocześnie przynajmniej w części wzrost LAVI zależy od utraty właściwości elastycznych aorty, która w ten sposób, przez zmniejszenie swojej funkcji przewodzącej, w mniejszym stopniu jest w stanie buforować zmieniające się dynamicznie zmiany ciśnienia i objętości, tak charakterystyczne dla ESRD, a tym bardziej dla zabiegu hemodializy. Z hemodynamicznego punktu widzenia przekłada się to na wzrost obciążenia następczego LV skutkujący przede wszystkim zaburzeniem jej czynności rozkurczowej, której markerem jest wzrost zarówno NT-proBNP, jak i LAVI.

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie w powstawaniu zjawiska remodelingu przypisuje się stanowi zapalnemu. Potwierdzono, że powiększeniu LA towarzyszą podwyższone stężenia takich wskaźników stanu zapalnego, jak: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [28], czynnik martwicy nowotworów, interleukina 6 (IL-6), cytokiny. Znaczenie zapalenia w patogenezie remodelingu podkreśla udowodniony związek między LAVI a stężeniem CRP [29]. Znana zależność między CRP a aktywacją metaloproteinaz za pośrednictwem wolnych rodników [30] może tłumaczyć wpływ stanu zapalnego na włóknienie LA, a w konsekwencji — poszerzenie i pogorszenie jego czynności mechanicznej. W badaniach przeprowadzonych wśród chorych z ESRD Rao i wsp. [31] wykazali, że LAVI — poza takimi wskaźnikami echokardiograficznymi, jak wielkość fali E przepływu mitralnego oraz stopień niedomykalności mitralnej — koreluje z wartością CRP, a także z grubością kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych. Również u chorych z ESRD dowiedziono, że większa od średniej w badanej grupie wielkość LAVI ( $36,41 \text{ ml/m}^2$ ) jest związana z wyższym stężeniem CRP w surowicy krwi [32]. Przyczyna tego stanu rzeczy jest w tej sytuacji klinicznej niewątpliwie złożona. Należy bowiem pamiętać, że stan zapalny to nieodłączna okoliczność kliniczna towarzysząca ESRD. Jednocześnie wielkość LAVI jest udokumentowanym markerem niewydolności krążenia, w tym także tej związanej z przeciążeniem objętościowym i ciśnieniowym, u podłoża której leży właśnie ESRD.

Remodeling towarzyszący migotaniu przedsionków uwidacznia się także w zmianach stężenia troponiny T o wysokiej czułości (hs-TnT, *high-sensitive troponin T*). Biomarker ten jest stosowany powszechnie w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych, a także do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. O ile w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego wzrost stężenia hs-TnT jest wysoki, o tyle niewielkie wzrosty tego biomarkera są także związane z występowaniem niewydolności krążenia oraz zgonów sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych bez wcześniej rozpoznanej niewydolności serca [33]. Troponina T o wysokiej czułości pozostaje niezależnym wskaźnikiem długoterminowej śmiertelności, zgonu oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych otrzewnowo [34]. Jest także niezależnie związana z wielkością LAVI u chorych przewlekle dializowanych otrzewnowo, mimo że w zakresie wartości bezwzględnych nieznacznie przekracza wartości uznane za istotne diagnostycznie, tj.  $0,058 (\pm 0,013) \mu\text{g/l}$  [32]. Należy jednak pamiętać, że funkcja nerek ma znaczenie w eliminacji troponin [35]. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie przedstawione dane dotyczące troponin w ESRD oraz korelację między tym biomarkerem a LAVI, wydaje się, że oba te parametry stanowią odzwierciedlenie subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego spowodowanego ESRD. Potwierdzają to także dane patomorfologiczne wskazujące na towarzyszący subklinicznej martwicy miocytów lub obecności mikrozawałów niewielki, w porównaniu z towarzyszącym klasycznym ostrym zespołem wieńcowym, lecz znamienne diagnostycznie wzrost wartości troponiny [36].

Dysfunkcja śródbłonna jest kluczowym prekursorem powstawania chorób układu krążenia, bowiem śródbłonek utrzymuje równowagę między zdolnością naczynia do rozkurczania a tendencją do kurczenia. Wpływ śródbłonna naczyniowego na kontrolowanie naprężenia naczynia, a zwłaszcza wazodylatacji, zachodzi na drodze różnych mechanizmów, wśród których kluczowe znaczenie ma tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) [37]. Zmniejszenie produkcji NO jest także ważnym elementem w patogenezie rozwoju ESRD [38]. Niezależnie od zmian morfologicznych pod postacią blaszek miażdżycowych, z całą gamą powikłań będących następstwem jej destabilizacji u chorych z ESRD, istnieją dowody potwierdzające poważnie zaburzoną czynność śródbłonna naczyniowego związaną z akumulacją w osoczu naturalnych inhibitorów syntazy NO (NOS, *nitric oxide synthase*), takich jak asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, *asymmetric*

*dimethylarginine*), która jest endogennym inhibitorem NOS. Kumuluje się ona w konsekwencji zmniejszonego wydzielania nerkowego, może być zatem uznana za jedną z toksyn mocznicowych. W ostatnich badaniach u chorych z ESRD potwierdzono, że u osób dializowanych otrzewnowo wyższe stężenia ADMA są skojarzone z większymi wartościami LAVI [32]. Wykazano, że u pacjentów z ESRD LAVI jest niezależnie związany ze stężeniami ADMA, hs-TnT, cholesterolu oraz CRP [32]. Jak stwierdzono wcześniej, ADMA — będąc kompetycyjnym inhibitorem NOS — może powodować dysfunkcję śródbłonna przez zmniejszenie produkcji NO. W rezultacie podatność aorty znacząco się zmniejsza, co skutkuje zwiększeniem się jej sztywności. Wywołuje to wzrost obciążenia następczego LV, prowadząc do jej dysfunkcji rozkurczowej. Wiadomo, że nasilenie sztywności aorty może wskazywać na stopień dysfunkcji rozkurczowej LV [39]. Główną cechą tego stanu klinicznego jest wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego. Zarówno zwiększona wartość LAVI, jak i wysokie stężenie NT-proBNP w surowicy to markery świadczące o podwyższeniu ciśnienia końcoworozkurczowego w LV, a tym samym ciśnienia w LA [40]. Zatem upośledzenie funkcji śródbłonna w konsekwencji nagromadzenia ADMA w efekcie jest pośrednią przyczyną powiększenia jamy LA, a markerem tego zjawiska są większe wartości LAVI, korelujące — jak wspomniano — ze stężeniem ADMA [32].

W tym skomplikowanym układzie sprzężeń patofizjologicznych, z jednej strony, wielkość LAVI może stanowić ogniwo łączące ESRD ze związaną z nią niewydolnością układu krążenia, z drugiej zaś strony może odzwierciedlać nasilenie remodelingu biochemicznego.

### ROKOWNICZE ZNACZENIE LAVI U CHORYCH Z ESRD

Wskaźnik objętości LA jest uznanym wskaźnikiem prognostycznym u chorych hemodializowanych, dostarczającym nowych informacji, niezależnych od tradycyjnych danych klinicznych i dopplerowskich wskaźników echokardiograficznych [41]. Wiadomo także, że LAVI jest niezależnym markerem zgonu hemodializowanych chorych z ESRD, z charakterystycznym dla tej choroby przerostem LV (LVH, *left ventricle hypertrophy*) [42]. W ostatnim okresie opublikowano także dane stwierdzające, że podwyższony LAVI jest najlepszym wskaźnikiem echokardiograficznym w przewidywaniu śmiertelności chorych z ESRD leczonych przewlekłą dializą otrzewnową [43]. Zwiększona śmiertelność wynika zapewne z obserwowanych u tych chorych zaburzeń repolaryzacji

komór, które stanowią potencjalną przyczynę nagłego zgonu. Niedawno opublikowane wyniki badań wskazują na ścisłą korelację LAVI ze wskaźnikami nagłego zgonu, zarówno u chorych leczonych ciągłą dializą otrzewnową, jak i hemodializowanych [14]. Nie bez znaczenia pozostaje też fakt, że u chorych z ESRD stwierdzono liczne zależności między LAVI a wieloma czynnikami ryzyka miażdżycy, między innymi markerami stanu zapalnego oraz klinicznymi wykładnikami miażdżycy o różnej lokalizacji [44].

Powikłania sercowo-naczyniowe to główna przyczyna zgonu chorych z ESRD oraz osób leczonych terapią nerkozastępczą [45]. U chorych z ESRD LAVI jest niezależnie związana z angiograficznie potwierdzonymi istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych, przebyciem udaru mózgu, pogrubieniem kompleksu *intima-media* oraz ze wzrostem stężeń markerów stanu zapalnego [44]. W związku z tym LAVI jest uznawanym markerem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego i może służyć do monitorowania tego ryzyka u chorych z ESRD [46].

Autorzy większości prowadzonych obecnie badań, dążąc do wyjaśnienia związku powikłań sercowo-naczyniowych z ESRD, koncentrują się na powiązaniach z miażdżycą. O wiele mniej zainteresowania poświęca się poszukiwaniu mechanizmów związanych z hemodynamicznymi zmianami pojawiającymi się w następstwie ESRD oraz leczenia nerkozastępczego. Należy pamiętać, że zwiększenie wartości LAVI u chorych po zawale serca jest silnym wskaźnikiem śmiertelności oraz dostarcza istotnych informacji prognostycznych, wzbogacających wnioski płynące z analizy danych klinicznych i konwencjonalnie ocenianych parametrów, dotyczących czynności skurczowej i rozkurczowej LV [47]. Ponadto LAVI to przydatny wskaźnik pozwalającym na przewidywanie ryzyka udaru mózgu i związanej z nim śmiertelności [47].

Niedawno monitorowanie wielkości LA uznano także za cenny wskaźnik rokowniczy, pozwalający na przewidywanie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z ESRD. Chan i wsp. [48] wykazali, że każdy mm na m<sup>2</sup> wzrostu indeksowanego do powierzchni ciała wymiaru LA skutkuje niewielkim, ale jednak istotnym statystycznie wzrostem śmiertelności sercowo-naczyniowej. Wielkość LAV natomiast jest wskaźnikiem występowania epizodów sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych, i to niezależnie od wyjściowej korespondującej z nią masy lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) [46]. Jak wykazano w badaniach, uzasadnieniem przydatności LAVI jako czynnika rokowniczego u chorych z ESRD, w tym

także hemodializowanych, jest bezpośredni związek LAVI z niehomogennością okresu repolaryzacji komór [14]. Na obserwowaną zależność wpływa wiele czynników. Przerost mięśnia sercowego, charakterystyczny dla ESRD, może prowadzić do wydłużenia okresu repolaryzacji na drodze różnych mechanizmów, takich jak zmniejszenie rezerwy wieńcowej, zmniejszenie gęstości kapilar oraz wzrost odległości między nimi, wynikający z powiększenia miocytów bez proporcjonalnej proliferacji naczyń kapilarnych [49]. Pod uwagę należy brać także liczne czynniki metaboliczne, na przykład zmniejszenie zawartości wysokoenergetycznych fosforanów czy upośledzona oksydacja kwasów tłuszczowych prowadząca do zwiększenia zależności od metabolizmu glukozy oraz ograniczająca transport materiałów energetycznych do komórek [50]. U chorych dializowanych na zaburzenia repolaryzacji, poza przerostem, niewątpliwie wpływają także zmiany stężeń fosforu, wapnia i potasu, łącznie z zawartością płynu pozakomórkowego, a zwłaszcza częste wahania tych stężeń związane z samym zabiegiem hemodializy [51].

## PIŚMIENNICTWO

- Pagel P.S., Kehl F., Gare M. i wsp. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98: 975–994.
- Matsuda Y., Toma Y., Ogawa H. i wsp. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 566–571.
- Mitchell J.H., Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23: 556–567.
- Murphy L., Falk R.H. Left atrial kinetic energy in AL amyloidosis: can it detect early dysfunction? *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 244–246.
- Greenberg B.H., Chatterjee K., Parmley W., Werner J., Holly A. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am. Heart J.* 1979; 98: 742–751.
- Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., Bailey K., Seward J.B. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1284–1289.
- Khankirawatana B., Kwankirawatana S., Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am. Heart J.* 2004; 147: 369–374.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. i wsp. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18: 1440–1463.
- Pritchett A.M., Jacobson S.J., Mahoney D.W. i wsp. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1036–1043.
- Teo S.G., Yang H., Chai P., Yeo T.C. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 38–43.
- Thomas L., Levett K., Boyd A. i wsp. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1630–1635.
- Lambrinoudaki I., Armeni E., Rizos D. i wsp. High normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness in healthy postmenopausal women. *J. Hypertens.* 2012; 30: 592–599.
- Prioli A., Mariono P., Lanzoni L., Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 756–761.
- Zapolski T., Jaroszyński A., Drelich-Zbroja A. i wsp. Left atrial volume index as a predictor of ventricle repolarisation abnormalities in adult dialyzed patients. *Hemodial. Int.* 2012; 16: 220–232.
- Zapolski T., Jaroszyński A., Drelich-Zbroja A. i wsp. Aortic stiffness, left ventricle hypertrophy, and homogeneity of ventricle repolarisation in adult dialyzed patients. *Sci. World J.* 2012; 2012: 947907 [online]. doi: 10.1100/2012/947907.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M. i wsp. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 1720–1725.
- Shutov A.M., Kondratyeva N.I., Kulikova E.S. Does E/A ratio correctly estimate diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1256–1257.
- Losi M.A., Betocchi S., Aversa M. i wsp. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hyperthrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 895–900.
- Zapolski T. Malnutrition-inflammation complex syndrome: link between end-stage renal disease, atherosclerosis and valvular calcification. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 541–543.
- Fatkin D., Fenely M.P. Patterns of Doppler-measured blood flow velocity in the normal and fibrillating human left atrial appendage. *Am. Heart J.* 1996; 132: 995–1003.
- Cridlig J., Selton-Suty C., Alla F. i wsp. Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, matched study. *Transpl. Int.* 2008; 21: 948–954.
- Zapolski T. Wsteczny remodeling układu sercowo-naczyniowego. Znaczenie wskaźnika objętości lewego przedsionka oraz wskaźnika sztywności aorty. Uniwersytet Medyczny, Lublin 2013: 1–362.
- Tagore R., Ling L.H., Yang H. i wsp. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1644–1651.
- Vickery S., Price C.P., John R.I. i wsp. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro BNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 610–620.
- Kim H., Jun D.-W., Cho Y.-K. i wsp. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography* 2008; 25: 961–967.
- Bayes-Genis A., Vazquez R., Puig T. i wsp. Left atrial enlargement and NT-proBNP as a predictors of sudden cardiac deaths in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 802–807.
- Van Kimmenade R.R., Pinto Y., Januzzi J.L. Jr. When renal and cardiac insufficiencies intersect: is there a role for natriuretic peptide testing in the "cardio-renal syndrome"? *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2960–2961.
- Watanabe T., Takeishi Y., Hirono O. i wsp. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20: 45–49.
- Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. i wsp. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 764–767.
- Rajagopalan S., Meng X.P., Ramasamy S., Harrison D.G., Galis Z.S. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2572–2579.
- Rao A.K., Djamali A., Korcarz C.E. i wsp. Left atrial volume is associated with inflammation and atherosclerosis in patients with kidney disease. *Echocardiography* 2008; 25: 264–268.
- Zapolski T., Wysokiński A., Książek A., Jaroszyński A. Aortic stiffness and left atrial volume index in patients on continuous ambulatory

- peritoneal dialysis: Role of endothelial dysfunction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 162: 253–256.
33. De Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. i wsp. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304: 2494–2502.
  34. Wang A.Y.-M., Lam C.W.-K., Wang M. i wsp. Prognostic value of cardiac troponin I is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clin. Chem.* 2007; 53: 882–887.
  35. Diris J.H., Hackeng C.M., Kooman J.P. i wsp. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 109: 23–25.
  36. Ooi D.S., Isolato P.A., Veinot J.P. Correlation of antemortem serum creatinine kinase-MB, and troponin T with cardiac pathology. *Clin. Chem.* 2000; 46: 338–344.
  37. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002–2012.
  38. Baylis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2: 209–220.
  39. Chung C.-M., Chu C.-M., Chang S.-T. i wsp. Quantification of aortic stiffness to predict the degree of left ventricular diastolic function. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 340: 468–473.
  40. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P., Douglas P.S., Oh J.K., Tajik A.J., Tsang T.S. Left atrial size. Physiologic determinants and clinical applications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2357–2363.
  41. Barberato S.H., Filho R.P. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88: 568–575.
  42. Patel R., Jardine A.G.M., Mark P.B. i wsp. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 1088–1096.
  43. Kim S.J., Han S.H., Park J.T. i wsp. Left atrial volume is an independent predictor of mortality in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2011; 26: 3732–3739.
  44. Rao A.K., Djamali A., Korcarz C.E. i wsp. Left atrial volume is associated with inflammation and atherosclerosis in patients with kidney disease. *Echocardiography* 2008; 25: 264–268.
  45. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease; a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
  46. Tripepi G., Benedetto F.A., Mallamaci F. i wsp. Left atrial volume monitoring and cardiovascular risk in patients with end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1316–1322.
  47. Fatema K., Bailey K.R., Petty G.W. i wsp. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 1107–1114.
  48. Chan M.Y., Wong H.-B., Ong H.-Y., Yeo T.-C. Prognostic value of left atrial size in chronic kidney disease. *Eur. J. Echocard.* 2008; 9: 736–740.
  49. Rubulis A., Jensen J., Lundahl G., Tapanainen J., Bergfeldt L. Ischemia induces aggravation of the baseline repolarisation abnormalities in left ventricular hypertrophy: a deleterious interaction. *J. App. Physiol.* 2006; 101: 102–110.
  50. Shimada Y., Avkiran M. Susceptibility to ischemia and reperfusion arrhythmias in myocardial hypertrophy. *Jpn. Heart J.* 2003; 44: 989–1004.
  51. Jaroszyński A., Zaluska W., Książek A. Effect of haemodialysis on regional and transmural inhomogeneities of the ventricular repolarisation phase. *Nephron Clin. Pract.* 2005; 99: c24–c30.