

HIPERKALCEMIJA I KARDIOVASKULARNI SISTEM

Đuro Macut

S a ž e t a k: Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) predstavlja oboljenje koje se često javlja kod starijih osoba i udruženo je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti. Sa PHPT su udruženi brojni kardiovaskularni poremećaji kao što su hipertenzija, akcelerirana koronarna ateroskleroza, aritmije, promene u strukturi miokarda i hipertrofija leve komore. Postojanje hipertrofije leve komore u normotenzivnih osoba sa PHPT ukazuje na povećan afterload leve komore koji je nezavistan od brahijalnog sistolnog krvnog pritiska. S druge strane, neki autori ukazuju da ne postoji ili da se može pokazati tek minimalna povezanost umerene hiperkalcemije sa funkcionisanjem miokarda i kardiovaskularnog sistema uopšte. Umerena hiperkalcemija ili porast PTH može uticati na srčanu sprovodljivost delovanjem na autonomne impulse prema srčanom mišiću, odnosno na srčanu responsivnost na simpatičku i parasimpatičku stimulaciju. Pokazano je da kod bolesnika sa blagim PHPT postoji razlika u konvencionalnom i dinamičkom QT intervalu. U odnosu na status arterijskog krvnog pritiska, bolesnici sa PHPT imaju značajno povećanje centralne aortne krive pritiska i indeksa povećanja pritiska.

K l j u č n e r e č i: primarni hiperparatireoidizam; kardiovaskularni sistem; hipertenzija; ateroskleroza; aritmije; hipertrofija leve komore; endotel.

A b s t r a c t: Primary hyperparathyroidism (PHPT) represents disease that is often seen in elderly people and is associated with increased morbidity and mortality from cardiovascular disease. With PHPT are associated numerous cardiovascular disturbances as hypertension, accelerated coronary arteriosclerosis, arrhythmias, changes in the myocardial structure and left ventricular hypertrophy. Existence of the left ventricular hypertrophy in normotensive patients with PHPT indices on increased afterload of the left ventricle that is independent from brachial systolic blood pressure. On the other side, some authors pointed that there is no or that could be just minimal association of the mild hypercalcaemia with the myocardial function and generally cardiovascular system. Mild hypercalcaemia or PTH increase could influence on myocardial transduction acting on the autonomous impulses to the myocardium or more exactly on myocardial responsiveness on sympathal and parasympathal stimulation. It is shown that in patients with mild PHPT exists difference in conventional and dynamic QT interval. In respect to the arterial blood pressure status, patients with PHPT have significantly increase of the central aortic pressure curve and the pressure increase index.

K e y w o r d s: primary hyperparathyroidism; cardiovascular system; hypertension; arteriosclerosis; arrhythmias; left ventricular hypertrophy; endothel.

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS Srbije
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Dr Subotića 13
Beograd
e-mail: macut@Eunet.yu

Uvod

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) predstavlja oboljenje koje se često javlja kod starijih osoba i udruženo je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti. Prevalenca PHPT se povećava sa starošću kod oba pola. Istraživanja su pokazala da preko 2% postmenopausalnih žena ispoljava ovaj poremećaj (1).

Brojni kardiovaskularni poremećaji su udruženi sa PHPT. Oni se odnose na hipertenziju (2), akceleriranu koronarnu aterosklerozu (3), aritmije (4), promene u strukturi miokarda (5) i hipertrofiju leve komore koja predstavlja snažan nezavistan prediktor kardiovaskularnog morbiditeta (6). Uprkos činjenici da je PHPT udružen sa povećanim rizikom od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, patofiziološki mehanizmi koji su uključeni u nastanak ostaju nejasni, a potreba za lečenjem blagog i/ili asimptomatskog PHPT ostaje nerazjašnjena (7).

Nedavna studija E. Lundgren i sar. (8) kojom je praćena populacija osoba sa blagom hiperkalcemijom u periodu od 25 godina, pokazala je da kod ove grupe ispitanika postoji povećan rizik od umiranja prevashodno zbog kardiovaskularnog oboljevanja uprkos značajnog smanjenja nivoa serumskog kalcijuma i malog rizika za ispoljavanje klinički ispoljenog bubrežnog oštećenja. Analiza podataka u navedenoj studiji je ukazala na očigledno viši kardiovaskularni mortalitet među pacijentima mlađim od 55 godina kao i u podgrupi između 55 i 70 godina, a u odnosu na kontrolnu grupu (43 vs. 31%). Dalja statistička analiza podataka pomoću Coxove proporcionalne hazardne analize sa multiplim kovarijantama je pokazala da su vrednosti serumskog kalcijuma i glikoze, dijastolni krvni pritisak, volumen srca, starost i pol ispitanika bili u nezavisnom odnosu sa ukupno povećanim mortalitetom i povećanim kardiovaskularnim mortalitetom (8).

Promene na miokardu i krvnim sudovima

Danas su podeljena mišljenja o efektima delovanja hiperkalcemije na kardiovaskularni sistem. Dok jedni autori navode postojanje morfološke izmenjenosti miokarda (2,7), drugi ovakvu direktnu povezanost ne nalaze (9). Prema mišljenju prvih, postojanje hipertrofije leve komore u normotenzivnih osoba sa PHPT (2) ukazuje na povećan afterload leve komore koji je nezavistan od brahijalnog sistolnog krvnog pritiska. Hipertrofija leve komore može da bude posledica direktnih patoloških promena u vaskulaturi koja vodi arterijskom rigiditetu. Istraživanja su ukazala na povećan pulsni pritisak koji bi predstavljao snažan prediktor kardiovaskularnog događaja (10). Povećanje pulsnoeg pritiska najviše je uzrokovano rigidnošću krvnih sudova. Pored toga što predstavlja marker degenerativnih promena, povećan rigiditet krvnih sudova ima značajne vaskularne posledice. Postoji sve više činjenica koje govore u prilog da vaskularni rigiditet predstavlja nezavistan marker kardiovaskularnog rizika (11).

Zdrave arterije predstavljaju prilagodljiv sistem koji je sposoban da puferiše promene koje se dešavaju tokom srčanog ciklusa. Energija se apsorbuje tokom sistole i oslobađa tokom dijasole rezultujući laganim perifernim protokom krvi i održavanjem dijasolne periferne perfuzije. Antegradni arterijski presorni talasi se odbijaju od periferije pristižući u centralne arterije nakon centralnog sistolnog presornog pika. Međutim, kako arterije postaju rigidnije, dešavaju se dublje promene u obliku arterijskih presornih talasa. Brzina pulsni talasa raste što rezultuje u povratnom talasu koji stiže ranije doprinoseći na taj način centralnom presornom talasu da dovede do povećanja centralnog sistolnog pritiska (12). Centralni arterijski pritisak predstavlja glavnog odrednika afterloada leve komore i posledičnog razvoja hipertrofije leve komore (12). Na taj način postaje očigledno da povećana arterijska čvrstoća predstavlja važan čini-lac u razvoju kardiovaskularne bolesti. Ova činjenica je dodatno podržana jasno izra-ženom udruženošću sa drugim faktorima rizika koji uključuju starost, pušenje, hiperho-lesterolemiju, dijabetes i aterosklerozu (13).

S druge strane, neki autori ukazuju da ne postoji ili da se može pokazati tek minimalna povezanost umerene hiperkalcemije sa funkcionisanjem kardiovaskularnog sistema (9). Naime, studija ove grupe je ukazala da su ispitanici sa umereno povišenim koncentracijama kalcijuma imali normalnu kardijalnu morfologiju i normalnu masu le-ve komore kao i normalnu sistolnu i dijasolnu funkciju leve komore. Iako je studija pokazala da se izovolemijsko relaksaciono vreme leve komore nalazi unutar opsega normalnih vrednosti, ono je bilo značajno kraće u odnosu na zdrave osobe ukazujući na povećanu simpatičku stimulaciju koja skraćuje relaksaciono vreme leve komore.

Uticao na sprovodnu funkciju srca

Kod pacijenata sa PHPT opisana je povećana osetljivost na ispoljavanje srčanih aritmija. Naime, smatra se da umerena hiperkalcemija ili porast PTH može uticati na autonomne impulse prema srčanom mišiću, odnosno na srčanu responsivnost na sim-patičku i parasimpatičku stimulaciju. Barletta i sar. (9) su pokušali da ispiti ovakvu povezanost na modelu koji je podrazumevao analizu varijabilnosti srčanog rada u smi-slu vremena i učestalosti. Pokazano je da kod polovine pacijenata sa PHPT uključenih u studiju postoji snižen dnevno-noćni ritam odnosa niskih frekvenci, pod dejstvom sim-patikusa, i visokih frekvenci, pod dejstvom parasimpatikusa što ukazuje na povećanu simpatičku aktivnost na srce tokom noći. Ovakav nalaz je posebno interesantan uko-liko znamo da je sniženi dnevno-noćni ritam niskih/visokih frekvenci takođe opisan u hipertenziji i cirozi jetre (14). Međutim, hirurška intervencija u slučaju PHPT ponovo uspostavlja fiziološki ritam simpatičko-vagalnog balansa.

Da pacijenti sa hiperkalcemijom i/ili hronično povišenim PTH predstavljaju uzročni faktor povišene simpatičke aktivnosti prema srcu, govori nalaz povećanog katehola-minskog odgovora na infuziju kalcijumom u bolesnika sa PHPT u odnosu na zdrave

osobe ili one sa hipertenzijom kao i izostanak porasta norepinefrina u plazmi paratireoidektomisanih pacijenata (9).

Merenje QT intervala predstavlja još jedan parametar procene srčane električne sprovodljivost. Studija Barlette i sar. (9) nije pokazala da kod bolesnika sa blagim PHPT postoji razlika u konvencionalnom i dinamskom QT intervalu u odnosu na zdravu populaciju. Izostanak razlike se može objasniti blagom hiperkalcemijom u ove podgrupe pacijenata s obzirom na to da je poznato da bolesnici sa višim koncentracijama kalcijuma imaju kraći QT interval i promene u dinamskom QT (15).

Delovanje na arterijski krvni pritisak i endotelnu funkciju

Bolesnici sa PHPT imaju značajno povećanje centralne aortne krive pritiska i indeksa povećanja pritiska u odnosu na odgovarajuće kontrole u studiji koja je analizirala brahijalne arterijske pritiske. Takve promene doprinose povećanom hemodinamskom afterloadu koji može rezultovati u maladaptivnim promenama kao što je hipertrofija leve komore (7). Povećanje mase leve komore koje se sreće u bolesnika sa dominantnim kasnim sistolnim pikom čini se da je u direktnom odnosu sa oblikom aortnog presornog talasa. Efekat suženih arterija na brahijalni pritisak često je manje upadljiv i posledično se događa da rutinsko brahijalno merenje ne da pravu procenu kardijalnog afterloada. Ovakvo zapažanje može objasniti povećanu prevalencu ehokardiografski verifikovane hipertrofije leve komore među hipertenzivnim i normotenzivnim pacijentima sa PHPT (2,16). Pored navedenog, povišen centralni arterijski pritisak bi mogao da nepovoljno utiče na ukupnu srčanu funkciju kao i da poveća rizik od cerebrovaskularne bolesti u bolesnika sa PHPT (17).

Kod bolesnika sa PHPT pokazano je postojanje snižene insulinske senzitivnosti. Veza između insulinske rezistencije i metabolizma kalcijuma je podržana nalazom da se defekt u intracelularnoj homeostazi događa u bolesnika sa tipom 2 dijabetesa. Studija Smith i sar. (7) pokazala je postojanje povezanosti između koncentracije serumskog insulina i indeksa povećanja pritiska podržavajući na taj način hipotezu da insulin predstavlja važan regulator vaskularne komplijanse u bolesnika sa blagim oblikom PHPT.

Povećanje koncentracije intracelularnog kalcijuma u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama predstavlja osnovu koja uzrokuje povećan pritisak. Azot monoksid predstavlja važnu substancu poreklom iz endotela koja ima vazodilatatorno dejstvo koje se ispoljava putem relaksacije glatkih mišića usled smanjenja citoplazmatskog kalcijuma (6). Studija Nilsona i sar. (18) je pokazala da se endotelna vazodilatatorna disfunkcija ispoljava nakon infuzije kalcijuma, odnosno povećanjem endotel-nezavisne vazodilatacije. Na taj način se ukazuje da bi uticaj hiperkalcemije na endotelnu vazodilatatornu funkciju u bolesnika sa PHPT bio pre uzrokovan biohemijskim izmenama nego promenama u strukturi. Međutim, nedavna studija koja je analizirala vrednosti indeksa deblji-

ne intime-medije u bolesnika sa PHPT, pokazala je da se samo kod bolesnika sa PHPT i pridruženim faktorima rizika kao što su dijabetes, hiperlipidemija, hipertenzija, gojaznost ili pušenje, ispoljavaju strukturne promene karotidnih arterija izražene povećanom intimomedijalnom debljinom (19). Na taj način je samo još jednom potvrđena kompleksnost međusobnih odnosa povišenog nivoa kalcijuma u cirkulaciji sa ispoljavanjem patoloških promena na kardiovaskularnom sistemu, odnosno povezanost hiperkalcijemije sa drugim antropometrijskim i metaboličkim faktorima koji u verovatnom sadejstvu doprinose konačno povećanom kardiovaskularnom oboljevanju bolesnika sa povišenim cirkulišućim kalcijumom.

Literatura:

1. Scholz DA, Purnell DC: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 473-8.
2. Stefanelli T, Abela C, Frank H., Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B: Cardiac abnormalities in patients with PHPT: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-22.
3. Roberts WC, Waller BF: Effects of chronic hypercalcemia on the heart. *Am J Med* 1981; 71: 371-384.
4. Stefanelli T, Wikman-Coffelt J, Wu ST, Parmley WW: Calcium-dependent fluorescence transients during ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1990; 120: 590-597.
5. Catellier MJ, Chua GT, Youmans G, Waller BF: Calcific deposits in the heart. *Clin Cardiol* 1990; 13: 287-294.
6. Bikkina M, Levy D, Evans JC: Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham heart study. *JAMA* 1994; 272: 33-36.
7. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS: Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3515-3519.
8. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J.: Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 2001; 130: 978-985.
9. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, Brandi ML, Franchi F: Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1815-1821.
10. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *J. Hypertension* 1999; 17: 1065-1072.
11. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE: Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1175-1189.

12. O'Rourke MF, Kelly RP: Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11: 327-337.
13. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Webb DJ: Age, arterial stiffness and the endothelium. *Age Ageing* 1997; 26(Suppl 4): 53-60.
14. Lazzeri C, La Villa G, Laffi G: Autonomic regulation of heart rate and QT interval in non-alcoholic cirrhosis with ascites. *Digestion* 1997; 58: 580-586.
15. Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M Et al: QT interval as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11: 75-78.
16. Piovesan A, Molineri N, Casasso F: Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 321-328.
17. Lund L, Ljunghall S: Pre-operative evaluation of risk factors for complications in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 955-958.
18. Nilsson I-L, Rastad J, Johansson K, Lind L: Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001; 130: 986-990.
19. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F: Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2096-2099.