

UDK 616.61-036.1-06 ; 616.126.3

ISSN 035-2899, 39(2014) br.1 p.5-13

KALCIFIKACIJA SRČANIH VALVULA KOD BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI: PREVALENCA I FAKTORI RIZIKA

CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS

Biserka Tirmenštajn Janković(1), Dušan Bastać(2), Sanja Milošević(3), Svetlana Žikić(1), Milenko Živanović (1)

(1) SLUŽBA ZA NEFROLOGIJU I HEMODIJALIZU, OPŠTA BOLNICA ZAJEČAR, (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“, (3) SLUŽBA ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU, OPŠTA BOLNICA ZAJEČAR

Sažetak: Kalcifikacija srčanih valvula je čest nalaz kod bolesnika u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti (HBB) i udružena je sa povećanim ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi učestalost i faktori rizika povezani sa kalcifikacijom srčanih valvula kod bolesnika u IV i V stadijumu HBB koji još nisu započeli lečenje dijalizom. Istraživanjem je obuhvaćen 61 bubrežni bolesnik (34 M, prosečne starosti 62,6±13,6 godina) i 22 zdrave osobe srodne po starosti i polu. Svaki ispitanik je podvrgnut kliničkoj proceni, laboratorijskom ispitivanju, ehokardiografskom pregledu i ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija. Kalcifikacije u predelu aortne i mitralne valvule su registrovane značajno češće u grupi bolesnika sa HBB nego u kontrolnoj grupi (47,5% : 9,1%; p=0,001). Bubrežni bolesnici su podeljeni prema prisustvu valvularnih kalcifikacija u 2 grupe: grupu A, sa kalcifikacijama (n=29) i grupu B, bez kalcifikacija (n=32). Bolesnici iz grupe A bili su značajno stariji (p<0,01), imali su niži klirens kreatinina (p<0,01) i više nivoe P (p<0,05), proizvoda CaxP (p<0,05) i PTH (p<0,05) nego bolesnici iz grupe B. Ehokardiografskim pregledom u grupi A je utvrđeno češće prisustvo hipertrofije leve komore (LVH, p <0,01) u odnosu na grupu B. Pregledom karotidnih arterija u grupi A je izmerena veća debljina intime-medije (IMT, p<0,001) i zabeleženo je češće prisustvo kalcifikovanih plakova (p=0,005) u poređenju sa grupom B. Valvularne kalcifikacije su visoko zastupljene već u predijaliznom periodu HBB i udružene su sa poremećajima mineralnog metabolizma, hipertrofijom leve komore i vaskularnim kalcifikacijama.

Ključne reči: valvularna kalcifikacija, hronična bubrežna bolest, faktori rizika

Summary: Valvular calcification is a common finding in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and associated with increased all-cause and cardiovascular mortality. The aim of the study was to determine the prevalence and risk factors associated with cardiac valve calcification in patients with stage IV and V CKD, not yet on dialysis. The study enrolled 61 CKD patients (34 M, mean age 62.6±13.6 years) and 22 age- and sex-matched healthy controls. All participants underwent a clinical assessment, laboratory analyses, echocardiography and carotid artery ultrasound. Calcification of the aortic and mitral valve was more frequently in patients with CKD stages IV-V than the healthy controls (47.5% : 9.1%, p=0.001). CKD patients were divided according to the presence of valvular calcification in 2 groups: group A with calcification (n=29) and group B without calcification (n=32). Patients from group A were significantly older (p<0.01), had lower creatinine clearance (p<0.01), and higher levels of P (p <0.05), CaxP product (p<0.05) and PTH (p<0.05) compared to patients from group B. Echocardiography showed a higher prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH, p<0.01) in group A compared with group B. In patients of group A, carotid intima-media thickness (IMT) was higher (p<0.001) and calcified plaques were more frequent (p=0.005) than those in group B. Valvular calcification is highly prevalent in the predialysis period of CKD and is associated with disorders of mineral metabolism, left ventricular hypertrophy and vascular calcification.

Key words: valvular calcification, chronic kidney disease, risk factors

UVOD

Kalcifikacija srčanih valvula je čest klinički nalaz kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom hronične bubrežne bolesti (HBB) [1]. Dok je prevalenca kalcifikacije mitralne i aortne valvule u opštoj populaciji starosti ≥75 godina oko

2-10% [2], procenjuje se da je prevalenca kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom srodnih po starosti i polu 5-10 puta veća [3]. Prema rezultatima nekih studija, kalcifikacija srčanih valvula se nalazi kod približno polovine bolesnika lečenih hemodijalizom[4]. Patogenetski mehanizmi

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn-Janković; Služba nefrologije i hemodijalize, ZC Zaječar; Rasanička bb; 19 000 Zajecar, Srbija; *E-mail:* biserkatirmenstajn@gmail.com
Rad primljen: 24. 12. 2013. Rad prihvaćen: 24. 1. 2014. Elektronska verzija objavljena: 20. 6. 2014.

odgovorni za razvoj valvularnih kalcifikacija nisu u potpunosti razjašnjeni. Neka istraživanja ukazuju da kalcifikacija srčanih valvula deli zajedničke faktore rizika i slične patogenetske karakteristike sa aterosklerozom: starije životno doba, muški pol, hipertenzija, pušenje, hiperholesterolemija i *diabetes mellitus* [5]. Međutim, kod bolesnika sa HBB često se ističu deranžmani mineralnog metabolizma i gubitak inhibitora kalcifikacija kao predominantni faktori koji doprinose taloženju i progresiji kardiovaskularnih kalcifikacija [6, 7].

Kalcifikacija srčanih valvula je značajno povezana sa kardiovaskularnim morbiditetom, kao i ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom bolesnika koji se leče dijalizom [8, 9]. Razlozi za to nisu definitivno rasvetljeni. Kalcifikacija mitralnog anulusa je udružena sa većom učestalošću poremećaja srčanog ritma i sprovođenja [10]. Međutim, kalcifikacija aortne valvule može predstavljati surogatni marker postojeće ateroskleroze ili nekog generalizovanog inflamatornog procesa [11]. Dokazano je da su kalcifikovane valvule udružene sa ekstenzivnim kalcifikacijama koronarnih arterija, karotidnom aterosklerozom i kalcifikacijama, progresivnom stenozom valvula, hipertrofijom leve komore i srčanom insuficijencijom [12-14].

Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi: a) učestalost kalcifikacije srčanih valvula kod bolesnika u IV i V stadijumu HBB koji još nisu započeli lečenje dijalizom; b) povezanost kalcifikacije srčanih valvula sa kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika, ehokardiografskim strukturnim parametrima, i ultrazvučnim markerima karotidne ateroskleroze.

MATERIJAL I METODE

U studiji su učestvovali asimptomatski bolesnici sa četvrtom i petom fazom HBB u predijaliznom periodu (jačina glomerularne filtracije (GFR) manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti Zdravstvenog centra „Zaječar” u Zaječaru. Ispitivana grupa je obuhvatila 61 bolesnika (34 muškarca, prosečne starosti 62,6±13,6 godina), koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i/ili koronarne bolesti. Bolesnici sa poznatom dijagnozom srčane insuficijencije ili koronarne bolesti (tj bolesnici sa anginom pectoris, upotrebom nitrata i/ili istorijom infarkta miokarda) su, takođe, isključeni iz studije. *Diabetes mellitus* je bio prisutan kod 4 (6,6%) bolesnika, od kojih je 3

primao insulin. Od hipertenzije je bolovalo 54 (88,5%) bolesnika, od kojih se 13 lečilo monoterapijom, 24 dvojnomo terapijom, a 17 bolesnika je koristilo kombinacije 3 ili više lekova. Kontrolna grupa je obuhvatila 22 zdrave osobe i bila je srodna po godinama starosti i po polu sa ispitivanom grupom. Pre započinjanja studije dobijena je saglasnost Etičkog komiteta i svi ispitanici su potpisali informisani pristanak o učešću.

Inicijalna klinička procena svakog ispitanika prilikom prve posete obuhvatila je pregled prethodne medicinske dokumentacije, fizikalni pregled i popunjavanje upitnika o demografskim podacima, istoriji bolesti i korišćenim lekovima. Merenje krvnog pritiska je izvršeno posle deset minuta odmora u sedećem položaju, potom je urađen EKG i izračunat *body mass index* (BMI). Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijske analize uzeti su posle 12-časovnog noćnog gladovanja. Intaktni parathormon (iPTH, 1-84) u serumu je određen na imunoheimijskom analizatoru Access, po principu imunoenzimskog dvostepenog testa. Klirens endogenog kreatinina (CCr, izražen u ml/min) je izračunat po Cockcroft-Gaultovoj formuli [15]. GFR je izračunata primenom skraćene MDRD formule (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) [16] i prema smernicama Američke nacionalne fondacije za bolesti bubrega (American National Kidney Foundation) upotrebljena je za definisanje stadijuma HBB: stadijum IV, GFR 15-29 ml/min/1,73m² (n=31) i stadijum V, GFR <15 ml/min/1,73m² (n=30).

Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke „Toshiba Power Vision 6000”, multifrekventnom *phase array* sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Ispitanike je pregledao isti ehosonografista koji prethodno nije bio upoznat sa njihovim identitetom ili kliničkim statusom, po zajedničkim evropskim i američkim preporukama za kvantifikaciju srčanih šupljina [17]. Dijagnoza valvularne kalcifikacije je zasnovana na ehokardiografskim kriterijumima gustih ehoa u mitralnoj valvuli ili aortnoj valvuli. Od strukturnih ehokardiografskih parametara, izmereni su: dijametar leve pretkomore (LA), enddijastolni dijametar leve komore (LVEDD), endsistolni dijametar leve komore (LVESD), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PWTd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSTd).

Masa leve komore (LVM) je izračunata iz linearnih dimenzija leve komore po sledećoj formuli:

$$LVmass = 0,8 \times (1,04 \times [(IVSTd + PWTd + LVEDD)^3 - LVEDD^3]) + 0,6$$

Indeks mase leve komore (LVMI) predstavlja odnos LVM/ površina tela. Hipertrofija leve komore (LVH) je definisana kao LVMI veći od 115 g/m² za muškarce i 95 g/m² za žene [17].

Ehsonografski pregled karotidnih arterija urađen je u B modu, linearnom sondom frekvencije 7,5 MHz, dok su ispitanici ležali u položaju supinacije sa glavom postavljenom 45% kontralateralno u odnosu na središnji položaj. Merenje debljine intime-medijalnog kompleksa (IMT) izvršeno je na zadnjem zidu zajedničke karotidne arterije, 0,5-1 cm proksimalno od početka karotidnog bulbusa. Pre merenja IMT izvršen je detaljan pregled prednjeg i zadnjeg zida distalnog dela *a. carotis communis*-a u dužini od 2 cm, karotidnog bulbusa i proksimalnog dela *a. carotis interne* (2cm), radi otkrivanja prisustva plakova i kalcifikacija. Kalcifikacije su definisane kao visoko ehogeni plakovi koji proizvode blještave bele ehoe sa senkom [18].

Prikupljeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Testiranje statističke značajnosti razlike izvršeno je Studentovim t-testom i Mann Whitney-vim testom za numerička obeležja, a Hi kvadrat testom i Fisher-ovim testom za atributivna obeležja. Vrednost verovatnoće $p < 0,05$ je prihvaćena kao statistički značajna.

REZULTATI

Kliničke, laboratorijske i ultrazvučne karakteristike bolesnika sa HBB (n=61) i zdravih dobrovoljaca srodnih po starosti i polu (n=22) navedene su u tabeli 1. Od 61 bolesnika sa HBB, kalcifikacije u predelu aortne i mitralne valvule su registrovane kod 29 (47,5%) bolesnika, a od 22 ispitanika u kontrolnoj grupi valvularne kalcifikacije su utvrđene kod 2 (9,1%) ispitanika ($p=0,001$). Kalcifikacije aortnih valvula su bile prisutne kod ukupno 27 (32,5%) ispitanika, pri čemu je učestalost u bolesničkoj grupi (25), u odnosu na učestalost u kontrolnoj grupi (2), bila statistički značajno viša ($p<0,01$), grafikon 1. Ukoliko se posmatra distribucija frekvencija u odnosu na prisustvo aortnih kalcifikacija kod grupa 1, 2 i 3 (IV faza HBB, V faza HBB, kontrolna

grupa), razlika je i dalje statistički značajna ($p<0,05$), grafikon 2. Kalcifikacije mitralnih valvula su bile prisutne kod ukupno 19 (31,1%) ispitanika koji su pripadali isključivo bolesničkoj grupi, tako da je prikazana distribucija među grupama takođe bila statistički značajno različita ($p<0,01$), grafikon 1. Ukoliko se posmatra distribucija frekvencija u odnosu na prisustvo mitralnih kalcifikacija kod 3 različite grupe prema nivou bubrežne funkcije, razlika i dalje ostaje statistički značajna ($p<0,01$), grafikon 2.

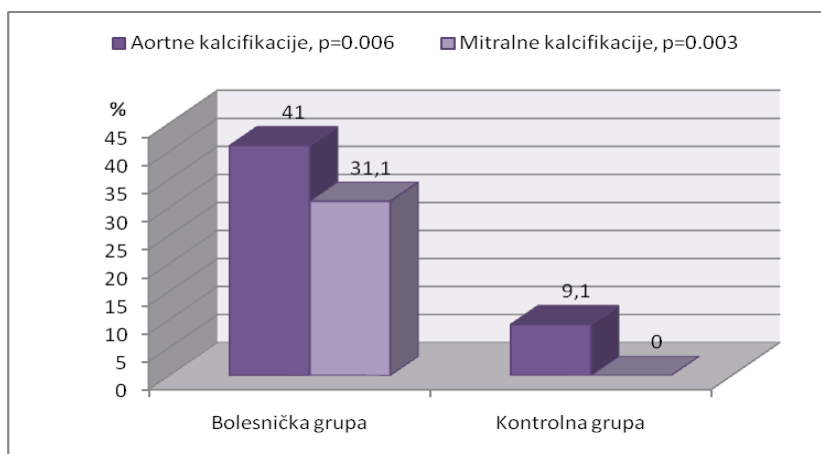
Bolesnici sa IV i V stadijumom HBB su podeljeni prema prisustvu valvularnih kalcifikacija u 2 grupe: grupu A, sa kalcifikacijama (n=29) i grupu B, bez kalcifikacija (n=32). Poređenjem grupe A i B po demografskim parametrima, zaključeno je da su bolesnici sa kalcifikacijama u predelu aortne i/ili mitralne valvule značajno stariji od bolesnika bez kalcifikacija ($p<0,01$), dok između dve grupe nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na pol, visinu srednjeg arterijskog pritiska ili pušenje. Parametri nutritivnog statusa (BMI, proteini, albumini, Hb, lipidni parametri) nisu se značajno razlikovali u odnosu na prisustvo ili odsustvo valvularnih kalcifikacija. Potvrđena je povezanost valvularnih kalcifikacija sa bubrežnom funkcijom, pa je klirens kreatinina (CCr) bio statistički značajno niži u grupi A nego u grupi B ($p<0,01$). Iz tabele 2 može se videti da postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima parametara mineralnog metabolizma: P ($p<0,05$), proizvoda CaxP ($p<0,05$) i PTH ($p<0,05$), između bolesnika sa i bez kalcifikacija.

Rezultati poređenja strukturnih ehokardiografskih parametara između dve grupe su prikazani u tabeli 3. Ehokardiografskim pregledom su utvrđene značajno veće prosečne vrednosti strukturnih parametara LA, PVTd i IVSTd u grupi A u poređenju sa grupom B ($p<0,01$). Razlika u prosečnim vrednostima LVMI između 2 grupe nije dostigla granicu statističke značajnosti, ali je učestalost HLK bila značajno veća kod bolesnika sa valvularnim kalcifikacijama ($p<0,01$). U grupi A takođe su izmerene značajno veće vrednosti IMT ($p<0,001$) i zabeleženo je češće prisustvo kalcifikovanih karotidnih plakova nego u grupi B ($p=0,005$).

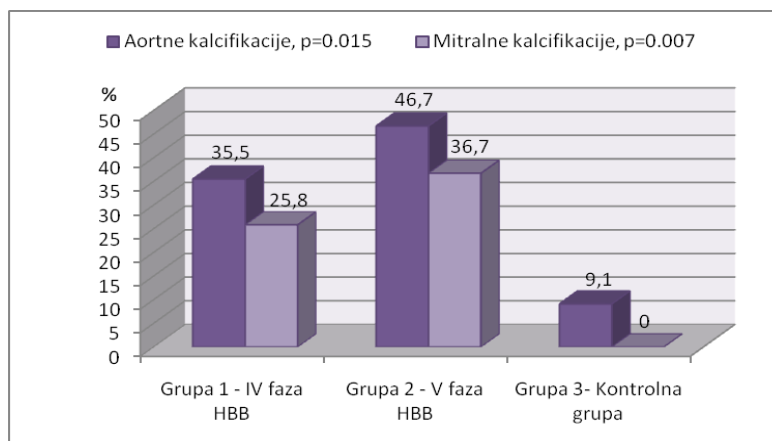
Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika u bolesničkoj i kontrolnoj grupi.
Table 1. Basic characteristics of patients' group and healthy control group.

Variable	Grupa bolesnika	Kontrolna grupa	p
Starost (godine)	62,6±13,6	63,7±9,0	0,698
Pol (M/Ž)	34/27	12/10	0,923
BMI (kg/m ²)	26,1±5,3	26,0±3,5	0,976
SAP (mmHg)	102,4±13,0	101,7±7,1	0,778
Pušenje (%)	42,6	31,8	0,375
Hemoglobin (g/dL)	10,3±1,7	13,9±1,2	0,000
Albumin (g/L)	39,0±6,3	39,9±3,6	0,411
Kreatinin (μmol/L)	355,0±112,4	74,4±16,1	0,000
Holesterol (mmol/L)	5,5±1,4	5,4±1,1	0,695
Trigliceridi (mmol/L)	2,1±1,3	1,4±0,9	0,019
Kalcijum (mmol/L)	2,4±0,2	2,5±0,2	0,002
Fosfor (mmol/L)	1,3±0,3	1,0±0,2	0,000
iPTH (pg/mL)	153,8±125,9	34,7±22,9	0,000
LA (mm)	43,8±4,9	40,5±4,4	0,007
PWTd (mm)	11,0±1,3	9,4±1,2	0,000
IVSTd (mm)	11,9±1,5	10,5±6,9	0,000
LVMI (g/m ²)	170,0±48,9	129,7±24,1	0,000
LVH (%)	91,8	68,2	0,007
IMT (mm)	0,88±0,17	0,72±0,14	0,000
Vaskularne kalcifikacije (%)	60,7	27,3	0,007

Legenda: BMI – body mass index; SAP – srednji arterijski pritisak; iPTH – intaktni parathormon; LA – leva pretkomora; PWTd – debljina zadnjeg zida leve komore; IVSTd – debljina interventrikularnog septuma; LVMI – indeks mase leve komore; LVH – hipertrofija leve komore; IMT – prosečna debljina intime-medije obe karotidne arterije.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo valvularnih kalcifikacija.
Figure 1. The distribution of subjects according to the presence of the valvular calcification.



Grafikon 2. Distribucija ispitanika u odnosu na stadijum hronične bubrežne bolesti i prisustvo valvularnih kalcifikacija.

Figure 2. The distribution of subjects in relation to chronic kidney disease stage and the presence of the valvular calcification.

Tabela 2. Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika sa kalcifikacijama (grupa A) i bez kalcifikacija (grupa B) srčanih valvula.

Table 2. Differences between clinical and laboratory characteristics of patients with calcification (group A) and without calcification (group B) heart valves.

Parametri	Grupa A	Grupa B	p
Starost (godine)	68,24±10,65	57,56±14,14	0,002
Pol (% muškaraca)	44,8	65,6	0,102
SAP (mmHg)	104,08±13,34	100,83±12,67	0,334
BMI (kg/m ²)	25,35±5,69	26,71±4,99	0,324
Pušenje (%)	44,8	40,6	0,740
Hemoglobin (g/dL)	9,79±1,55	10,48±2,39	0,187
Ukupni proteini (g/L)	64,28±7,98	67,12±7,75	0,163
Albumini (g/L)	38,34±6,18	39,66±6,36	0,418
Holesterol (mmol/L)	5,55±1,13	5,48±1,67	0,836
LDL holesterol (mmol/L)	3,46±1,01	3,25±1,35	0,493
HDL holesterol (mmol/L)	1,18±0,31	1,25±0,35	0,433
Trigliceridi (mmol/L)	2,00±1,07	2,14±1,44	0,666
Kreatinin (μmol/L)	365,93±123,18	345,06±102,67	0,474
Urea (mmol/L)	19,76±5,48	17,44±5,46	0,102
CCr (ml/min)	16,05±5,89	23,20±10,69	0,002
Ca (mmol/L)	2,37±0,17	2,34±0,16	0,553
P (mmol/L)	1,39±0,31	1,23±0,28	0,042
CaxP (mmol/L) ²	3,30±0,75	2,87±0,59	0,018
Alkalna fosfataza (U/L)	91,44±49,60	73,38±23,89	0,080
iPTH (pg/L)	184,04±150,20	120,50±82,35	0,048

Legenda: SAP – srednji arterijski pritisak; BMI – body mass index; LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein; CCr – klirens kreatinina; iPTH – intaktni parathormon.

Tabela 3. Razlike u ehokardiografskim karakteristikama bolesnika sa kalcifikacijama (grupa A) i bez kalcifikacija (grupa B) srčanih ventila.

Table 3. Differences between echocardiographic characteristics of patients with calcification (group A) and without calcification (group B) heart valves.

Varijable	Grupa A	Grupa B	p
LA (mm)	4,52±0,48	4,25±0,46	0,036
PWTd (mm)	1,13±0,11	1,06±0,14	0,031
IVSTd (mm)	1,24±0,14	1,15±0,14	0,013
LVMi (g/m ²)	181,86±45,23	159,19±50,26	0,070
LVH (%)	100	84,4	0,026
IMT (mm)	0,94±0,12	0,77±0,17	0,000
Vaskularne kalcifikacije (%)	23, 79,3	14, 43,8	0,005

Legenda: LA – leva pretkomora; PWTd – debljina zadnjeg zida leve komore; IVSTd – debljina interventrikularnog septuma; LVMi – indeks mase leve komore; LVH – hipertrofija leve komore; IMT – prosečna debljina intime-medije obe karotidne arterije.

DISKUSIJA

Kalcifikacije miokarda, koronarnih arterija i srčanih ventila su često prisutne kod bolesnika u terminalnoj fazi HBB. Kalcifikacija ventila kod ovih bolesnika ne samo da predstavlja rizik za nastanak stenozе ventila, povećava rizik od pojave infektivnog endokarditisa, hipertrofije leve komore i srčane slabosti, već je i nezavisni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta [19].

Ehokardiografija je zlatni standard za procenu morfologije i funkcije srčanih ventila, neinvazivna je i relativno jeftina. Ehokardiografskim pregledom se kalcifikacije srčanih ventila kod dijaliznih bolesnika nalaze sa prevalencijom koja je nekoliko puta viša nego u opštoj populaciji, ali je manje dostupnih podataka o njihovoj učestalosti u ranijim fazama HBB.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je kalcifikacija mitralnih i aortnih ventila značajno češća u grupi bolesnika sa IV i V fazom HBB, nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Zastupljenost kalcifikacije mitralnih ventila u bolesničkoj i kontrolnoj grupi bila je 31,1% vs 0% ($p < 0,01$), dok je zastupljenost kalcifikacije aortnih ventila bila 41% vs 9,1% ($p < 0,01$). Ribeiro i saradnici su saopštili da je u njihovoj studiji prevalencija mitralnih kalcifikacija bila 44,5%, a aortnih kalcifikacija 52% kod bolesnika na hroničnoj HD u odnosu na 10% mitralnih i 4,3% aortnih kalcifikacija viđenih kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom ($p = 0,02$ vs $p = 0,01$). U istoj studiji, mitralne i aortne kalcifikacije su bile udružene sa perifernim arterijskim kalcifikacijama i poremećajima mineralnog metabolizma [20]. Ehokardiografskom procenom 144 bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama, Raggi i

saradnici su došli do sličnih rezultata: 38,2% bolesnika je imalo kalcifikaciju mitralnih ventila, a 44,4% kalcifikaciju aortnih ventila, i pri tom je dokazano da su valvularne kalcifikacije kod ovih bolesnika udružene sa značajno povećanim rizikom ukupnog mortaliteta [21]. Koristeći electron-beam kompjuterizovanu tomografiju u proceni, Braun i saradnici su pronašli još veću učestalost valvularnih kalcifikacija kod bolesnika na HD, 55% aortnih i 59% mitralnih kalcifikacija [22].

U našoj studiji je takođe prikazana razlika u učestalosti valvularnih kalcifikacija između 3 grupe bolesnika sa različitim nivoom renalne funkcije. Kalcifikacija mitralnih ventila nije viđena u kontrolnoj grupi, ali je bila prisutna kod 25,8% bolesnika sa IV stadijumom HBB i kod 36,7% bolesnika sa V stadijumom HBB ($p < 0,01$). Kalcifikacija aortnih ventila je zabeležena kod 9,1% ispitanika iz kontrolne grupe, kod 35,5% bolesnika u IV stadijumu HBB i kod 46,7% bolesnika u V stadijumu HBB ($p < 0,05$). Slične razlike u odnosu na nivo bubrežne funkcije su izložene u radu Leskinena i saradnika, koji su transtorakalnom ehokardiografijom ispitivali učestalost valvularnih kalcifikacija između 4 grupe ispitanika i njihovu povezanost sa aterosklerozom. Kombinovana prevalenca mitralnih i aortnih kalcifikacija je iznosila 31% u predijaliznih bolesnika, 50% u dijaliznih, 29% u transplantiranih i 12% u kontrolnoj grupi, a valvularne kalcifikacije su bile usko povezane sa IMT, karotidnim plakovima, kalcifikovanim karotidnim plakovima, koronarnom bolešću i perifernom arterijskom bolešću [23]. U grupi bolesnika sa umerenom HBB (GFR < 60 ml/min/1,73m², 97% učesnika u III stadijumu HBB), electron-beam ili multi-detector

row kompjuterizovanom tomografijom je otkriveno 25% bolesnika sa kalcifikacijom aortnih ventila i 20% sa kalcifikacijom mitralnih ventila [24]. Navedeni podaci podržavaju teoriju o povezanosti težine valvularnih kalcifikacija i stepena renalne disfunkcije, iako su i dalje potrebne prospektivne longitudinalne studije za dokazivanje takve povezanosti.

Mada se valvularne kalcifikacije razmatraju kao marker ateroskleroze, osim godina starosti, mi nismo našli statistički značajnu razliku u drugim tradicionalnim aterogenim faktorima rizika kao što su pol, visina krvnog pritiska, pušenje i holesterol između bolesnika sa i bez kalcifikacije ventila. Ovi nalazi mogu biti povezani sa relativno malom veličinom uzorka i načinom uzorkovanja, jer su u studiju regrutovani samo bolesnici bez klinički manifestne aterosklerotične vaskularne bolesti kako bi se procenio klinički značaj valvularnih kalcifikacija kod asimptomatskih bolesnika. *Diabetes mellitus* nije procenivan kao faktor rizika, jer je prema ovim kriterijumima u studiju uključeno samo 4 bolesnika sa dijabetesom. Sa druge strane, mi smo našli statistički značajnu povezanost između valvularnih kalcifikacija i serumskog nivoa fosfora, proizvoda CaxP i iPTH kod naših bolesnika. Udruženost valvularnih kalcifikacija i poremećaja mineralnog metabolizma do sada nije dokazana samo u manjem broju studija [25, 26]. Nivo serumskog fosfora se pojavljuje kao značajan faktor rizika za nastanak valvularnih kalcifikacija već kod bolesnika sa blagim do umerenim stepenom HBB (GFR oko 50ml/min/1,73m²), i kao nezavisan faktor rizika za kalcifikaciju aortne ventile kod bolesnika na hemodijalizi [27, 8]. Schlieper i saradnici su saopštili da su starost, muški pol, dijalizni staž, niži Kt/V, CaxP proizvod i CRP nezavisni faktori rizika za kardiovaskularne kalcifikacije u kohorti bolesnika lečenih ponavljanim hemodijalizama, dok su Torun i saradnici potvrdili da su poznati faktori rizika za kalcifikaciju aortne i/ili mitralne ventile starije životno doba, duži dijalizni staž, povišeni krvni P i visok proizvod CaxP [28, 29]. Prema nedavno objavljenim rezultatima studije Nahie i saradnika, kalcifikacija aortnih ventila je značajno pozitivno korelirala sa vrednostima iPTH, fosfora i proizvoda CaxP u grupi dijaliznih bolesnika, odnosno negativno sa vrednostima kalcijuma, a pozitivno sa vrednostima iPTH i fosfora u predijaliznoj grupi bolesnika [30]. U skladu sa prethodnim saznanjima, dokazano je da progresija valvularnih kalcifikacija može biti usporena intervencijama koje menjaju metabolizam Ca, P i PTH kod bolesnika na hemodijalizi [31,32].

Hipertrofija leve komore je visoko prevalentna već kod bolesnika u ranijim fazama HBB. Mi smo utvrdili da je zastupljenost LVH u grupi bolesnika sa IV i V stadijumom HBB 91,8% u odnosu na 68,2% u kontrolnoj grupi ($p < 0,01$). Svi bolesnici sa valvularnim kalcifikacijama imali su LVH (100%), što u odnosu na bolesnike bez kalcifikacija (84,4%) čini statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). Povezanost između kalcifikacije srčanih ventila i LVH opservirana je u opštoj populaciji [33] i više puta prikazana kod bolesnika sa CKD lečenih hemodijalizom [25, 34, 35] i peritoneumskom dijalizom [36]. U opštoj populaciji je prikazan nezavisni prediktivni značaj koncentrične LVH, što ukazuje da koncentrična LVH može identifikovati osobe sa povećanim rizikom za nastanak valvularnih kalcifikacija i ujedno sugerise moguće zajedničke patofiziološke mehanizme odgovorne za razvoj valvularnih kalcifikacija i LVH [33]. Hipertenzija je zajednički faktor koji učestvuje u razvoju i progresiji kalcifikacije srčanih ventila i najčešći je uzrok LVH u opštoj populaciji [33]. Levin i kolege su pokazali da su glavne determinante LVH kod bolesnika sa HBB sistolna hipertenzija i anemija [37]. Između 2 grupe naših bolesnika, sa kalcifikacijom i bez kalcifikacije srčanih ventila, nije postojala statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima krvnog pritiska ili u stepenu anemije. Hipertenzija je bila prisutna kod 88,5% od ukupnog broja bolesnika, od kojih 24% uprkos terapiji nije imalo zadovoljavajuće regulisan krvni pritisak. Bez obzira na ove rezultate, za definitivno isključenje hipertenzije kao medijatora povezanosti između LVH i valvularnih kalcifikacija, bilo bi neophodno praćenje krvnog pritiska senzitivnijim metodama kao što je 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska. Neurohumoralni i inflamatorni mehanizmi takođe učestvuju u razvoju kardiovaskularnih kalcifikacija i LVH u opštoj populaciji [33], dok je kod dijaliznih bolesnika LVH povezana i sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i sa hipervolemijom [38]. Kod bolesnika na hemodijalizi kalcifikacija srčanih ventila je udružena sa povećanom krutošću arterija, što rezultira u povećanju after-load-a i razvoju LVH [26]. Kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi povezanost između valvularnih kalcifikacija i LVH nije zadovoljavajuće objašnjena [36].

Dosadašnja saznanja ukazuju da isti patogenetski mehanizmi i faktori rizika učestvuju u nastanku valvularnih i vaskularnih kalcifikacija. U skladu sa ovim saznanjima, bolesnici sa valvularnim kalcifikacijama u našoj studiji imali su statistički značajno veću IMT karotidnih arterija

($p < 0,001$) i veću zastupljenost kalcifikovanih karotidnih plakova ($p = 0,005$), nego bolesnici bez kalcifikacija. U opštoj populaciji sa aterosklerotičnom bolešću kalcifikacija valvula se razvija u uslovima endotelnog oštećenja i inflamacije, i deli karakteristike ateroskleroze, uključujući lipidnu akumulaciju, aktivaciju matriks metaloproteinaze i interakciju sa rennin-angiotenzin sistemom [39], ali kod bolesnika sa renalnom disfunkcijom tradicionalnim faktorima rizika se pridružuju i drugi uzročni mehanizmi. Prema jednoj hipotezi, iz renalne disfunkcije proizilaze brojni intermedijarni faktori kao što su inflamacija, hipertenzija ili disregulacija mineralnog metabolizma čijim se međusobnim delovanjem može objasniti visoka učestalost valvularnih kalcifikacija u HBB. Međutim, povećani rizik kalcifikacija može biti uslovljen i kumulativnim efektom nemeranih ili nekompletno merenih KV faktora rizika koji se akumuliraju sa pogoršanjem renalne funkcije i mogu odražavati zajednički osnovni patološki proces kao što je ateroskleroza [40]. U publikaciji Wang-a i saradnika, ukupni i kardiovaskularni mortalitet bolesnika na peritoneumskoj dijalizi nije se značajno razlikovao u odnosu na to da li su oni imali valvularne kalcifikacije ili aterosklerotičnu vaskularnu bolest, što govori u prilog hipotezi da valvularne kalcifikacije predstavljaju marker sistemske KVB [9]. U drugoj publikaciji, ista grupa je pokazala interakciju između nivoa feritina-A, malnutricije, inflamacije, ateroskleroze i valvularnih kalcifikacija u izazivanju neželjenog ishoda kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi [41].

ZAKLJUČAK

Rezultati prezentovane studije pokazuju da je kalcifikacija srčanih valvula često prisutna kod asimptomatskih bolesnika u IV i V stadijumu HBB pre početka dijaliznog lečenja i da je učestalost kalcifikacija direktno proporcionalna težini renalne disfunkcije. Naša studija je potvrdila da bubrežne bolesnike sa valvularnim kalcifikacijama karakteriše starije životno doba, deranžmani mineralnog metabolizma i strukturne abnormalnosti miokarda koje se manifestuju hipertrofijom leve komore. Povezanost koju smo pronašli između valvularnih kalcifikacija, karotidne ateroskleroze i kalcifikovanih karotidnih plakova ukazuje da valvularne kalcifikacije mogu poslužiti kao marker ateroskleroze i arterijskih kalcifikacija kod ovih bolesnika. Potrebna su dalja istraživanja da bi se u potpunosti razjasnili komplikovani patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak valvularnih kalcifikacija u uznapredovalom stadijumu HBB.

LITERATURA

1. Raga P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
2. Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Khan AN, Santos RD, Shaw LJ, et al. Relation of aortic valve calcium detected by cardiac computed tomography to all-cause mortality. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1787-91.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005-11.
4. Varma R, Aronow WS, McClung JA, Garrick R, Vistainer PF, Weiss MB, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 742-3.
5. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011; 108: 1392-412.
6. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 265-70.
7. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67: 2295-304.
8. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk Factors for Aortic Valve Calcification in Patients on Regular Hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 173-9.
9. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-68.
10. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, Borgatti PP, Ciaccheri M, Diacinti D, et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-40.
11. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 169-75.
12. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 1623-8.
13. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 327-32.
14. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1854-63.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
18. Savage T, Clarke AL, Giles M et al. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis

- patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2004-2012.
19. Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 336-9.
 20. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
 21. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, et al. All-cause Mortality in Hemodialysis Patients with Heart Valve Calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1990-5.
 22. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
 23. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Grundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 429-38.
 24. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7.
 25. Sayarliogly H, Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Coskun Yavuz Y, et al. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 129-34.
 26. Strozecy Odrowaz-Sypniewska G, Manitus J. Cardiac valve calcifications and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005;27:733-8.
 27. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7.
 28. Schlieper G, Brandenburg V, Đuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers L, et al. Risk factors for cardiovascular calcifications in non-diabetic Caucasian haemodialysis patients- *Kidney Blood Press Res* 2009;32:161-8.
 29. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, et al. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2005;27:221-6.
 30. Nafie ES, Mansour HH, Mohammed RR, Khattab SS, Khaled MF, Fahmy AM, et al. Assessment of Vascular Calcification in Egyptian Patients with Chronic Kidney Disease. *World J Med Sci* 2011;6:183-92.
 31. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on HD. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
 32. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004;13:134-41.
 33. Elmariah S, Delaney JA, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V, et al. Associations of LV hypertrophy with prevalent and incident valve calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 781-8.
 34. Turkmen F, Emre A, Ozdemir A, Sevinc C, Eriskan E, Yesilcimen K. Relationship between aortic valve sclerosis and left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 497-502.
 35. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Báez A, Muñoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1795-801.
 36. Yilmaz M, Unsal A, Oztekin E, Kesmezacar O, Kaptanogullari OH, Eren N. The prevalence of hypertension, valve calcification and left ventricular hypertrophy and geometry in peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35: 431-7.
 37. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 101-5.
 38. Covic A, Mardare NG, Ardeleanu S, Prisada O, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith D. Serial echocardiographic changes in patients on hemodialysis: an evaluation of guideline implementation. *J Nephrol* 2006; 19: 783-93.
 39. Mohler ER, 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1396-402.
 40. Asselbergs FW, Mozaffarian D, Katz R. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 834-40.
 41. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1676-85.