

EVALUATION OF VALVULAR CALCIFICATIONS IN AMBULATORY DIALYSIS PATIENTS

Evaluarea calcificărilor valvulare la pacienții dializați ambulator

Drd. Dr. Mircea Călin Țandru¹, Dr. Cristina Virjan², Drd. Dr. Oana Știrbu¹,
Drd. Dr. Daniela-Adriana Oaiș¹

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență, Arad, România

² B.Braun Avitum, Arad, România

ABSTRACT

Valve calcifications are frequently associated with chronic terminal kidney disease (CTKD). There is a direct relationship between valvular calcifications and increased risk for cardiovascular events, respectively increased mortality in patients with CTKD. The aim of the study was to evaluate by Doppler echocardiography (ECoD) the prevalence of cardiac and valvular calcifications in patients with CTKD treated by hemodialysis (HD), and to correlate the data obtained with conventional and specific risk factors and the impact that valvular calcifications have on cardiovascular dysfunction with implications for morbidity and mortality.

The study included 203 patients on dialysis with CTKD, aged between 20 and 84 years, who were monitored for a period of 48.5 ± 19.0 months in Arad County. On the studied group, the main etiologies for CTKD were chronic glomerulonephritis in 32% of patients, and diabetes in 22% of cases. A total of 322 calcifications were documented, of which valvular calcifications were estimated to have an incidence between 28% and 55% for the aortic valve and 56% for the mitral valve.

Valvular calcification is associated with extensive atherosclerosis of the coronary arteries and aorta. Additional atherogenetic factors such as hypercholesterolemia, diabetes, hypertension and smoking were common. Some probable mechanisms such as increased mechanical stress due to hypertension, chronic volume overload, chronic inflammation, sympathetic hyperreactivity, lipid oxidation contribute to the appearance of vascular calcifications. Also, the number of cardiac calcifications correlates with the duration of the history of hypertension, regardless of whether or not the patient was still hypertensive at the time of the examination.

Highlighting the valvular calcifications and intuiting the pathophysiological mechanisms that contribute to their appearance may be factors influencing the therapeutic behavior applied to dialysis patients.

Given the large number of patients in whom calcifications were highlighted by echocardiography, it can be concluded that this method is particularly useful in detecting valvular calcifications in ambulatory dialysis patients.

Keywords: valve calcifications, aortic valve, mitral valve, dialysis patients

REZUMAT

Calcificările valvulare sunt frecvent asociate bolii cronice de rinichi terminale (BCRT). Există o relație directă între calcificările valvulare și creșterea riscului pentru evenimente cardiovasculare, respectiv creșterea mortalității la pacienții cu BCRT. Scopul studiului a constat în evaluarea prin ecocardiografie Doppler (ECoD) a prevalenței calcificărilor cardiace și valvulare la pacienții cu BCRT tratați prin hemodializă (HD) și corelarea datelor obținute cu factorii de risc convenționali și specifici, precum și impactul pe care calcificările valvulare îl au asupra disfuncției aparatului cardiovascular, cu implicații asupra morbidității și mortalității.

Au fost incluși în studiu 203 pacienți dializați cu BCRT, cu vârste cuprinse între 20 și 84 ani, care au fost monitorizați pe o perioadă de $48,5 \pm 19,0$ luni la nivelul județului Arad. Pe lotul studiat, principalele etiologii pentru BCRT au fost glomerulonefritele cronice la 32% dintre pacienți, respectiv diabetul zaharat la 22% dintre cazuri. Au fost documentate în total 322 de calcificări, dintre care calcificările valvulare au fost apreciate ca având o incidență între 28% și 55% pentru valva aortică și de 56% pentru valva mitrală.

Calcificarea valvulară este asociată cu ateroscleroza extinsă a arterelor coronariene și a aortei. Factori atero-genetici suplimentari, cum sunt hipercolesterolemia, diabetul zaharat, hipertensiunea și fumatul, au fost frecvent întâlniți. Unele mecanisme probabile precum stresul mecanic crescut prin hipertensiune, supraîncărcarea cronică de volum, inflamația cronică, hiperreactivitate simpatică, oxidarea lipidelor contribuie la apariția calcificărilor vasculare. De asemenea, numărul calcificărilor cardiace se corelează cu durata istoricului de hipertensiune, indiferent dacă, la momentul examinării, pacientul mai era sau nu hipertensiv.

Evidențierea calcificărilor valvulare și intuirea mecanismelor fiziopatologice ce contribuie la apariția lor pot constitui factori de influențare a conduitei terapeutice aplicate pacienților dializați. Având în vedere numărul mare de pacienți la care s-au pus în evidență calcificările prin ecocardiografie, se poate concluziona că această metodă este deosebit de utilă în depistarea calcificărilor valvulare la pacienții dializați ambulator.

Cuvinte cheie: calcificări valvulare, valvă aortică, valvă mitrală, pacienți dializați

INTRODUCERE

Calcificările valvulare sunt frecvent asociate bolii cronice de rinichi terminale (BCRT). Numeroase studii au demonstrat relația directă între calcificările valvulare și creșterea riscului pentru evenimente cardiovasculare, respectiv creșterea mortalității la pacienții cu BCRT [1,2].

Calcificarea valvulară se referă la o afecțiune cu prezență de ecouri strălucitoare de peste 1 mm pe una sau mai multe cuspe ale valvei aortice, ale orificiului mitral sau ale valvei mitrale [2]. Calcificarea inelară mitrală este întâlnită într-un procent de 36%, iar calcifierea valvei aortice se găsește la 28% dintre pacienții dializați.

Pentru pacienții cu BCR, mecanismele implicate în fiziopatologia calcificărilor valvulare sunt similare cu cele în care funcția renală este normală, dar BCR este asociată cu o dereglare a metabolismului osos, care poate induce un fenotip procalcifiant în vasele și valvele cardiace [3].

În general, pacienții dializați prezintă, de obicei, calcificări valvulare. Incidența și evoluția calcificărilor valvulare sunt crescute în paralel cu durata tratamentului de substituție a funcției renale. Pacienții cu calcificare valvulară prezintă creșterea masei ventriculului stâng și a presiunii la nivelul arterei pulmonare, precum și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng. Calcificarea valvulară a fost asociată, în plus, cu creșterea rigidității peretelui arterial, ceea ce generează ulterior creșterea postsarcinii și hipertrofie ventriculară stângă. Acești parametri au fost considerați markeri pentru scăderea funcției cardiace [4,5].

Evaluarea calcificărilor valvulare și a consecințelor pe care le generează a dus la stratificarea riscului, la modularea regimului de tratament, cu rezultate cuantificate prin întâzieri ale progresiei calcificărilor. Actualizarea ghidului de practică clinică KDIGO 2017 [1,3] pentru tulburarea minerală și osoasă în BCR sugerează restricționarea administrării dozelor mari de chelatori de fosfați pe bază de calciu. Aceștia, împreună cu calcitriolul sau analogii de vitamina D, trebuie folosiți într-un mod rezonabil, pentru a evita încărcarea crescută de calciu, cu scopul de a întârzia progresia calcificării cardiovasculare la pacienții dializați.

SCOPUL STUDIULUI

Scopul studiului actual a constat în evaluarea prin ecocardiografie Doppler (ECoD) a prevalenței calcificărilor cardiace și valvulare la pacienții cu BCRT tratați prin hemodializă (HD) și corelarea datelor obținute cu factorii de risc convenționali și specifici, precum și impactul pe care calcificările valvulare îl au asupra disfuncției aparatului cardiovascular, cu implicații asupra morbidității și mortalității.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu este unul prospectiv, observațional, longitudinal, pe baza datelor anamnestice și biologice centralizate, a ecografiei cardiace, a determinării la pacienți cu boală cronică de rinichi dializați ambulator. Au fost incluși 203 pacienți dializați, (41% bărbați, 34% femei) cu vârste cuprinse între 20 și 84 ani, respectiv o vârstă medie de $61,5 \pm 13,8$ ani, care au fost monitorizați pe o perioadă de $48,5 \pm 19,0$ luni. Datele clinice și demografice au fost colectate printr-un examen clinic complet și printr-o anamneză efectuată ambulator cu ocazia dializei. Parametrii biologici au fost recoltați din sânge venos la inițierea ședinței de HD. Au fost utilizate date paraclinice și parametri monitorizați pe parcursul a 5 ani retrospectiv, având ca sursă protocoalele de dializă și biletele de ieșire din spital. S-a obținut consimțământul informat de la fiecare pacient, iar protocolul de studiu a fost aprobat de comisia de etică. Pacienții incluși în studiu sunt pacienți adulți (> 18 ani) cu BCR terminală (CI cr < 15 ml/min) ce efectuează hemodializă regulată ambulatorie de 3 ori/săptămână timp de minimum 3 luni de la inițiere.

Ecocardiografia a fost efectuată cu ajutorul unui dispozitiv ecocardiografic (GE Vivid cu sonda de 3,5 mHZ). Măsurătorile au fost obținute prin calcularea mediei valorilor înregistrate pe parcursul a trei cicluri cardiace. Pacienții au fost examinați în poziția decubit lateral stâng cu axa lungă parasternală, axa scurtă și apical (imagine în 2 și 4 camere) Calcificarea valvulară a fost definită ca prezența de ecouri strălucitoare mai mari de 1 mm pe una sau mai multe cuspe ale valvei aortice, valvei

mitrale sau inelului mitral. Gradul de calcificare valvulară a fost notat ca ușoară (calcifiere < 3 mm), moderată (multiple pete de calciu >3 mm) sau extinsă (calcificări valvulare severe, calcifierile inelului, cuspe semilunare sau ambele) [4]. Măsurătorile Doppler au fost efectuate la sfârșitul expirației pe imaginea apicală cu vizualizare în 4-camere. Fluxul mitral transvalvular a fost evaluat prin Doppler pulsatil măsurat între extremitățile cuspelor valvei mitrale, măsurând astfel unda rapidă de umplere E și contracția atrială A. La fel au fost calculate aria orificiului aortic și viteza de ejeecție transaortică.

REZULTATE

În lotul studiat, durata medie a terapiei de substituție a funcției renale prin HD a fost 68 ± 62,22 luni. Principalele etiologii care au determinat apariția BCR la pacienții studiați sunt prezentate în Tabelul 1.

TABEL 1. Etiologia BCR în lotul studiat

Etiologia BCR	Pacienți	Procente
Glomerulonefrită primitivă	62	30,38
Glomerulonefrite secundare	4	1,96
Nefropatie diabetică	45	22,05
Nefroangioscleroză	26	12,74
Nefrită tubulo-interstițială	16	7,84

Din tabelul 2, se evidențiază că au fost documentate cu ajutorul ecocardiografiei 322 de calcificări. 27 de pacienți (13,23%) au prezentat calcifi-

TABEL 2. Rezultatele ecocardiografiei

	Aorta	Valva aortică	Valva mitrală	Ventricul stâng
Calcificare	27	20	21	0
Calcificare+regurgitare gradul 1	0	4	2	0
Calcificare+regurgitare gradul 2	0	9	15	0
Calcificare+regurgitare gradul 3	0	3	5	0
Calcificare+fibroză	1	51	45	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 1	0	6	4	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 2	0	31	27	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 3	0	12	8	0
Calcificări miocardice	0	0	0	32
Total calcificări	27	136	127	32
Fibroză	4	15	17	0
Fibroză+regurgitare gradul 2	0	0	4	0
Regurgitare gradul 1	0	1	3	0
Regurgitare gradul 2	0	3	5	0
Regurgitare gradul 3	0	1	1	0
Placă aterom	103	0	0	0
Hipotonie septală	0	0	0	42
Ventricul stâng globulos	0	0	0	13
Anevrișm apical	0	0	0	1
NORMAL	0	40	35	0
TOTAL	134	196	192	89

cări la nivelul aortei ascendente, 136 la nivelul valvei aortice (66,64%), 127 la nivelul valvei și inelului mitral (62,23%), iar 32 (15,68%) prezentau depuneri calcare miocardice. Majoritatea calcificărilor valvulare au fost însoțite de fibroză, 51 pentru valva aortică și 45 la nivelul valvei mitrale. Calcificările valvulare izolate sunt mai reduse, respectiv 20 (9,8%) pentru valva aortică și 21 (10,29%) pentru valva mitrală. Calcificările valvulare au determinat rigidizarea valvelor, fiind înregistrate 65 de cazuri (31,85%) cu calcificarea valvelor aortice și regurgitare și 61 de cazuri (29,89%) cu valve mitrale calcificate și regurgitare. De menționat că numărul și tipul modificărilor evidențiate la nivelul valvelor au valori apropiate, sugerând faptul că au mecanisme patogenetice similare. La nivelul aortei ascendente, au fost evidențiate 104 (50,06%) plăci de aterom fără calcificare, ceea ce atestă o implicare aterogenetică semnificativă.

TABEL 3. Distribuția calcificărilor valvulare în funcție de localizare

Număr pacienți	Valva mitrală	Valva aortică	Aorta toracică	Procent
22	+	+	+	10,78%
89	+	+	-	43,61%
2	+	-	+	0,98%
19	+	-	-	9,31%
2	-	+	+	0,98%
24	-	+	-	11,76%
1	-	-	+	0,49%
44	-	-	-	21,56%



FIGURA 1. Calcificări ale valvei mitrale și aortice cu regurgitare mitrală

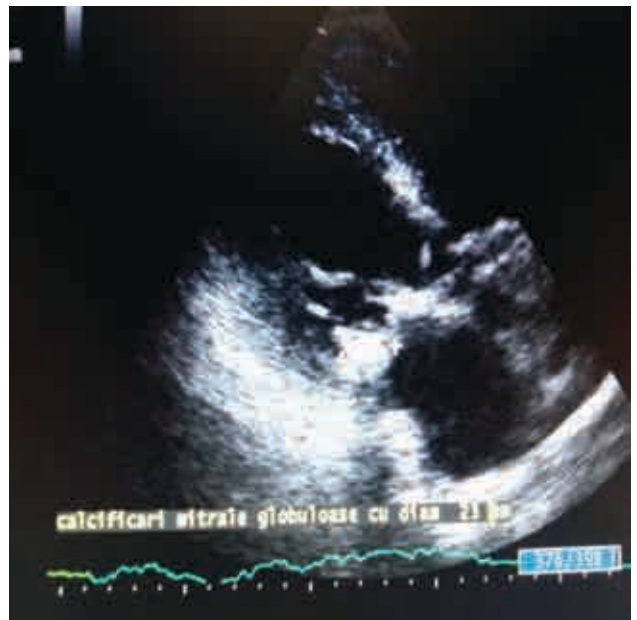


FIGURA 2. Calcificări globuloase ale valvei mitrale



FIGURA 3. Stenoză valvulară calcificată



FIGURA 4. Calcificare valvulară cu fibroză

Din analiza tabelului 3, se evidențiază că 44 pacienți (21,56%) au prezentat calcificări într-o singură locație, 94 pacienți (46,06%) au prezentat simultan calcificări în două locații, iar 22 (10,47%) au prezentat calcificări simultane la aortă, valva aortică și valva mitrală. 44 de pacienți (21,56%) nu au prezentat calcificări în aceste locații. Pentru cuantificarea numărului de calcificări simultane,

au fost luate în considerare doar locațiile aortei ascendente, ale valvei aortice și ale celei mitrale în orice formă de asociere (cu fibroză sau regurgitare), excluzând calcificările miocardice, a căror cuantificare ar fi fost posibil nereproductibilă. Pe perioada studiului, s-au înregistrat 44 de decese în lotul studiat.

TABEL 4. Mortalitatea pe grupe de vârstă și cauză de deces

Cauză deces/vârstă	20	30	40	50	60	70	80	tot
Cardiacă	-	-	2	-	4	2	2	10
Moarte subită	-	-	-	3	3	2	1	9
Accident vascular cerebral	-	-	-	1	1	2	-	4
Hemoragii	-	-	-	-	1	1	1	3
Septicemii	-	-	1	3	3	1	1	9
Pulmonare	-	-	-	-	2	1	-	3
Neoplazii	-	-	-	1	1	4	-	6
Total	-	-	3	8	15	13	5	44

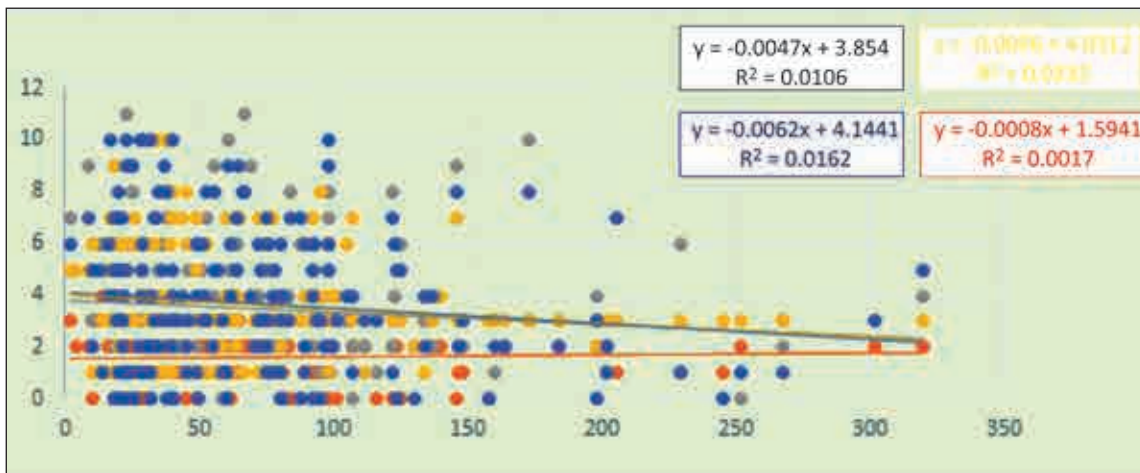


FIGURA 5. Relația dintre număr total plăci și calcificări carotidiene, număr total calcificări cardiace și etiologia în funcție de vechimea tratamentului prin HD (L-HD)

Variația parametrilor în funcție de vechimea tratamentului prin HD

Numărul calcificărilor cardiace se corelează pozitiv cu durata tratamentului prin hemodializă, fapt remarcat din panta dreptelor obținute în urma regresiei liniare. De asemenea, observăm că acești coeficienți (panta dreptei) sunt în modul extrem de mici, deoarece coeficienții de corelare sunt relativ mici în valori.

Numărul de ani de tratament prin hemodializă este corelat semnificativ cu prezența calcificării aortice. Această observație este, probabil, explicată de timpul progresiv mai lung în care pacienții dializați sunt expuși factorilor de risc hemodinamici și biochimici pe parcursul ședințelor de hemodializă.

În figura 6 este prezentată evoluția numărului total de calcificări carotidiene și cardiace în funcție

de vechimea diabetului zaharat. Calcificările cu valori mari apar după 10 ani de evoluție a diabetului, marea majoritate fiind între 10 și 30 de ani de evoluție. De asemenea, se poate concluziona că durata evoluției diabetului nu influențează în mod direct creșterea numărului de calcificări.

Figura 7 evidențiază lipsa unei corelări directe între HTA și numărul de calcificări cardiace. Durata istoricului hipertensiv duce la creșterea numărului de calcificări doar pentru o submulțime neglijabilă. De asemenea, figura 7 subliniază faptul că numărul calcificărilor cardiace se corelează cu durata istoricului de hipertensiune, indiferent dacă la momentul examinării pacientul mai era sau nu hipertensiv.

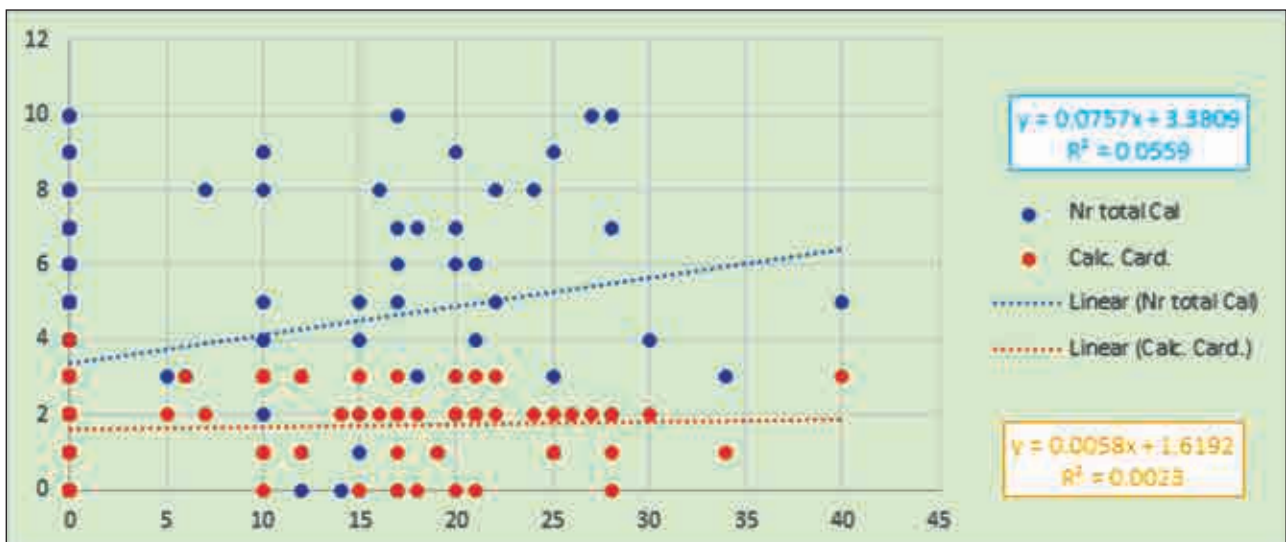


FIGURA 6. Număr total calcificări carotidiene (total Cal) și cardiace (Calc. Card) în funcție de vechimea diabetului zaharat

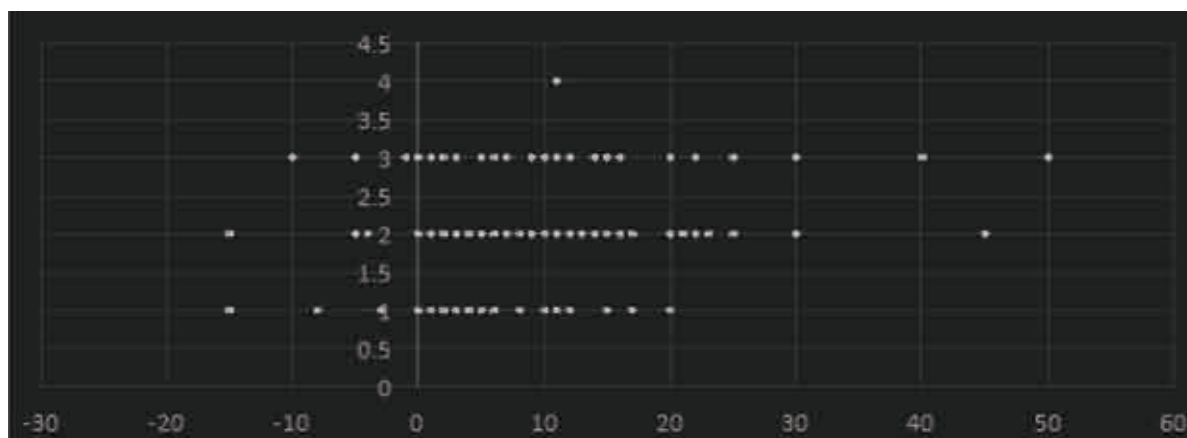


FIGURA 7. Numărul calcificărilor cardiace în funcție de HTA

TABEL 5. Calcificările vasculare în funcție de metabolismul fosfocalcic

	Medie Ca	Medie Po4	Medie Ca x Po4	Medie IPTH
Calcificări valva AO	8,73726	5,42849	47,06905	474,1285
Calcificări valva M	8,86877	5,101262	45,47719	520,5657
Calcificări valve AO + VM	8,86024	5,082511	45,21328	511,3485

Se observă o corelație pozitivă între calcificările cardiace și media calciului, înregistrată pe 7 ani. Această corelație nu se întâlnește însă și pentru fibroză și regurgitare. Există corelații negative între prezența modificărilor valvulare (calcificare, regurgitare, fibroză) și media fosforului și a produsului fosfocalcic, preponderent în ceea ce privește calcificările valvulare.

DISCUȚII

Pe lotul studiat, principalele etiologii pentru BCRT au fost glomerulonefritele cronice la 32% dintre pacienți, respectiv diabetul zaharat la 22% dintre cazuri. Calcificările valvulare au fost apreciate ca având o incidență între 28% și 55% [6] pentru valva aortică și de 56% [7] pentru valva mitrală.

Prevalența înregistrării calcificărilor valvulare diferă, iar, în funcție de metoda de identificare, pot fi utilizate ecocardiografia, radiografia standard toracică postero-anterioară, computertomografia și computertomografia de înaltă frecvență electron beam. Investigațiile efectuate în studii multicentrice au arătat o prevalență a calcificărilor valvulare care variază între 28% și 85% dintre pacienții dializați [8], în timp ce stenoza aortică severă a fost observată la 6-13% dintre subiecții supuși hemodializei (HD) [9]. Această prevalență este semnificativ mai mare decât constatările înregistrate la populația generală, unde calcificarea valvei aortice este observată la aproximativ 25% dintre persoanele cu vârste de peste 65 de ani, iar stenoza aortică severă se găsește la aproximativ 3% dintre subiecții cu vârste de peste 75 de ani.

În lotul nostru ($n = 203$), în care s-a folosit ecocardiografia ca metodă de detectare a calcificărilor valvulare, au fost documentate în total 322 de calcificări. 27 de pacienți (13,23%) au prezentat calcificări la nivelul aortei ascendente, 136 la nivelul valvei aortice (66,64%), 127 la nivelul valvei și inelului mitral (62,23%), iar 32 (15,68%) prezentau depuneri de calciu miocardice.

Calcificarea valvulară este asociată cu ateroscleroza extinsă a arterelor coronariene și aortei. Factori aterogenetici suplimentari, cum sunt hipercolesterolemia, diabetul zaharat, hipertensiunea și fumatul, au fost frecvent întâlniți. Există studii care dovedesc depunerea de lipide și a LDL oxidat la nivelul valvelor, determinând acumularea de macrofage și limfocite T specifice unui proces inflamator cronic, ce culminează cu depunerea de calciu. Astfel de procese proinflamatorii sunt des întâlnite la pacienții hemodializați [4].

Din analiza numărului total de calcificări carotidiene și cardiace în funcție de vechimea diabetului zaharat (figura 6), efectuată în studiul prezent, se observă că toate calcificările cu valori mari apar după 10 ani de evoluție a diabetului, marea majoritate fiind între 10 și 30 de ani de evoluție. De asemenea, se poate concluziona că durata evoluției diabetului nu influențează în mod direct creșterea numărului de calcificări.

Unele mecanisme probabile – precum stresul mecanic crescut prin hipertensiune, supraîncărcarea cronică de volum, inflamația cronică, hiperreactivitatea simpatică, oxidarea lipidelor – contribuie la apariția calcificărilor vasculare. De asemenea, numărul calcificărilor cardiace se core-

lează cu durata istoricului de hipertensiune, indiferent dacă la momentul examinării pacientul mai era sau nu hipertensiv.

La pacienții cu BCR stadiu final, prevalența calcificărilor de valve aortice este, de asemenea, de 28 până la 55%, dar apare cu 10 până la 20 de ani mai devreme decât în populația generală [10].

Rolul hipertensiunii arteriale în patogeneza calcificării valvei aortice este incert, deși s-a găsit o corelație semnificativă în unele [2], dar nu în toate studiile [8].

Stenoza și insuficiența aortică nu au fost asociate cu hipertensiunea arterială, fapt care sugerează că factorii circulanți sunt, probabil, implicați în patogeneza acestei valvulopatii.

Dimpotrivă, pentru regurgitarea mitrală, s-au înregistrat diferențe [11] între pacienții dializați și grupurile de control. A existat o diferență semnificativă în ambele grupuri între subiecții hipertensivi și normotensivi, care sugerează că hipertensiunea joacă un rol important în această valvulopatie. Calcificările mitrale și aortice au fost mai frecvente la pacienții uremici (55% la uremici hipertensivi, 33% la uremici normotensivi, 16 și 25% la nonuremici) [11]. Condițiile generatoare de calcificare valvulară la pacienții dializați sunt determinate de modificări degenerative și infecțioase dependente de dezechilibrele mineral osoase.

Calcificarea valvulară la pacienții dializați se asociază cu depunerea de calciu în miocard, aortă și arterele coronare. Apariția calcificării este în strânsă corelație cu stresul mecanic determinat de gradientele de presiune, precum și cu rata de accelerare a sângelui la nivelul valvei aortice, determinând curgerea turbulentă. Aceasta determină o vibrație a cordajelor, care, alături de închiderea și deschiderea ciclică a valvelor, accentuează stresul mecanic repetitiv. În final, apar microleziuni la nivelul țesutului conjunctiv, rezultând fibroză și calcificare. Creșterea vitezei de curgere și a turbulențelor la nivelul valvelor este favorizată de prezența fistulei arterio-venoase, a anemiei, hiperhidratării și a debitului cardiac crescut. Chiar și la pacienții ce prezintă arie valvulară normală, aceste condiții generează o curgere turbulentă. Calcificarea determină, la rândul ei, creșterea vitezei maxime trasvalvulare.

În studiile anterioare, calcificarea inelară mitrală (MAC – mitral annular calcification) a fost asociată atât cu factori de risc coronarian, cât și cu boli cardiovasculare [12,13]. Aceste rezultate au indicat în mod clar asocieri semnificative între factorii de risc cardiovasculari și diferite elemente de ateroscleroză subclinică și calcificare valvulară,

oferind, astfel, dovezi suplimentare pentru ipoteza că această calcificare inelară are natură aterosclerotică [14]. În plus, MAC poate fi acceptată ca o manifestare a aterosclerozei, deoarece împărtășește descoperiri histopatologice similare [15].

Literatura arată că, în prezența calcificării valvei aortice și a stenozei, există o asociere cu incidență mai mare a plăcilor carotidiene [16]. Stenoza calcificată de valvă aortică cu un gradient sistolic mai mare de 35 mmHg este frecvent asociată cu stenoza carotidiană [4].

Calcificările valvulare aortice și mitrale sunt frecvent asociate cu factori de risc aterosclerotici, fiind acceptate în majoritate ca parte a unui proces aterosclerotic generalizat. Așa cum am menționat mai sus, calcificarea valvelor aortice este mai frecvent asociată cu ateroscleroză extinsă incluzând arterele coronare și principalele artere elastice centrale, de exemplu, aorta. Cele două patologii împărtășesc, probabil, factori aterogeni comuni în patogeneza lor.

Tulburările în metabolismul calciu-fosfat pot conduce la calcificare valvulară mitrală, în timp ce calcificarea valvulară aortică poate fi mai mult o boală degenerativă [17].

Calcificarea valvei aortice duce mai frecvent la stenoza aortică, în timp ce calcificarea valvei mitrale poate duce la regurgitare mitrală. Simptomele determinate de stenoza aortică severă pot fi ameliorate doar prin înlocuirea valvei aortice, în timp ce, în regurgitarea mitrală severă simptomatică, utilizarea diureticelor și a ultrafiltrării riguroase poate duce la ameliorarea simptomelor și, astfel, intervenția asupra valvei mitrale poate fi amânată.

Există o corelație semnificativă între prezența calcificărilor cardiace și media calcemiei înregistrate în ultimii 7 ani, cu preponderență, din nou, pentru calcificările valvei mitrale. Acest lucru certifică datele din literatură care evidențiază că, frecvent, calcificarea valvei mitrale are la bază un mecanism inflamator și se datorează impregnării calcice, pe când calcificarea aortei și a valvei aortice se realizează preponderent prin mecanisme aterogenetice. Acest lucru reiese și din corelarea calcificărilor vasculare cu viteza de propagare a unde de puls (PWV – pulse wave velocity), unde se observă o corelare semnificativă în general pentru toate locațiile, dar cu preponderență pentru calcificarea aortei ascendente și pentru calcificarea simultană a valvei aortice și mitrale. În ambele situații, mecanismul de formare a calcificărilor este descris ca fiind unul aterosclerotic.

O investigație efectuată la 137 de pacienți dializați a arătat că nivelurile crescute de PCR și fibri-

nogen, asociate cu valori scăzute de albumină [18], simultan cu hiperfosfatemie și creșterea nivelului de hormoni paratiroidieni, au fost asociate cu o creștere a calcificărilor atât a valvelor mitrale, cât și a celor aortice. În studiul nostru, s-a observat o corelare pozitivă ale calcificărilor valvulare cu nivelul iPTH, al PCR > 5 și al hipoalbuminei, ceea ce denotă contribuția mecanismelor inflamatorii. Progresia calcificării valvelor aortice a fost raportată ca fiind puternic corelată cu PCR și în alte studii [19].

Calcificările simultane întâlnite la valva aortică și mitrală se corelează în mod semnificativ pozitiv cu media calcemiei, cu valorile iPTH-ului, cu valorile bicarbonatului seric și ale PCR > 5, sugerând în acest caz întrepătrunderea mecanismelor aterogenetice cu cele inflamatorii în geneza calcificării valvulare.

Controlul dezechilibrelor metabolismului fosfocalcic, în special hiperfosfatemia, reprezintă una dintre cele mai importante căi pentru atenuarea calcificării vasculare și a supraviețuirii prelungite la pacienții dializați. Puține studii au demonstrat însă beneficiile clare ale reducerii concentrației de fosfat seric asupra calcificării vasculare și mortalității. Studii recente au demonstrat că Sevelamer (Renagel) determină reducerea semnificativă a progresiei calcificărilor vasculare la pacienții dializați. Cu toate acestea, nu este clar dacă efectul Sevelamer asupra calcificării vasculare se datorează legării fosfatului, fără creșterea încărcării de calciu sau rezultă din efectul de scădere a lipidelor [20]. Un raport anterior a indicat că Sevelamer reduce calcificarea arterială și este asociat cu un declin al PCR [20].

În studiul nostru, decesele de orice cauză s-au corelat negativ cu durata administrării de chelatori de fosfat, cu cea mai mare valoare pentru durata administrării de Sevelamer.

Chelatorii de fosfat pot determina scăderea progresiei calcificărilor valvulare datorită potențialului lor de a scădea calciul. Cu toate acestea, compararea produșilor în termenii de reducere a mortalității este mai puțin clară. Atât sărurile de calciu, cât și Sevelamer, precum și chelatorii ce conțin acizi biliari reduc hiperfosfatemia. Chelatorii care conțin calciu determină hipercalcemie și o progresie mai rapidă a calcificărilor valvulare comparativ cu Sevelamer.

În ceea ce privește coeficienții de corelație între durata administrării terapiei specifice de ameliorare a metabolismului fosfocalcic, se observă, pe de-o parte, că există o corelație pozitivă semnificativă între durata administrării de Paricalcitol (Zemlar) și Sevelamer (Renagel) pentru media

calcemiei, iar, pe de altă parte, una negativă între durata administrării de One-Alpha și Alfa D3 (Rocaltrol) și media fosfaților.

Calcificarea valvei mitrale și aortice a fost asociată cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară în populația generală [4,21]. În acest sens, s-a demonstrat despre calcificarea valvulară aortică că este un important predictor de mortalitate cardiovasculară la pacienții cu BCR. În plus, rata de mortalitate nu a fost mult diferită între pacienții cu calcificare valvulară aortică și cei cu calcificare a aortei ascendente [21]. Acest lucru indică despre calcificarea valvulară aortică faptul că are implicații prognostice similare cu alte complicații vasculare cu mecanism aterosclerotic. Prezentele date furnizează dovezi despre calcificarea valvulară aortică că este un marker al aterosclerozei, cu toate că, în cazul pacienților cu BCR, pot exista și alte mecanisme patogene de calcificare valvulară aortică comparativ cu populația generală.

Mai multe studii au investigat în mod specific puterea de predicție clinică a calcificărilor valvulare la pacienții dializați și riscul mortalității cardiovasculare. Prezența calcificării valvei aortice fost asociată, în special la pacienții hemodializați, cu o prevalență crescută a calcificării aortei descendente [22], cu calcificări coronariene [23] și cu risc mai mare de fibrilație atrială [24] și restenoză după implanturi de stent [25]. Puterea predictivă a calcificărilor valvulare cardiace asociate mortalității generale și a celei de cauză cardiovasculară a fost, de asemenea, confirmată într-un studiu pe 202 pacienți hemodializați urmăriți în medie 44 ± 23 luni. Această asociere nu a mai fost prezentă după ajustarea datelor pentru mai mulți factori (inclusiv complicații ale bolii de fond, hipertrofia ventriculului stâng sau markeri inflamatori) [5,26].

În studiul prezent, proporția de decese de cauză cardiovasculară ($n = 23$) față de toate decesele ($n = 44$) a fost de 52,27%, similar cu cea raportată de majoritatea altor studii, cu o proporție variind de la 46% la 64% [3,26].

CONCLUZII

Studiul prezent a căutat să demonstreze utilitatea investigării în ambulator a calcificărilor vasculare la pacienții dializați utilizând ecografia vasculară, ecocardiografia și determinarea vitezei unde pulsului. Toate investigațiile au putut fi efectuate în ambulator, fiind astfel accesibile pacienților dializați și necesitând schimbări minime în logistica procesului de dializă.

Având în vedere numărul mare de pacienți la care s-au pus în evidență calcificările prin ecocar-

diografie, se poate concluziona că această metodă este deosebit de utilă în depistarea calcificărilor valvulare la pacienții dializați ambulator.

Pe baza datelor din literatură și a corelațiilor depistate între diverse localizări ale calcificărilor și asociațiilor dintre acestea, se pot detașa două tipuri majore de calcificări. Primul tip este reprezentat de calcificări în a căror genăză predomină mecanismul aterogenetic și care s-au evidențiat la nivelul aortei ascendente, arterelor carotide și valvei aortice evidențiată. De obicei, calcificarea de la aceste structuri este la nivelul intimei și s-a corelat în studiul nostru cu factori de risc aterogenetici tradiționali, precum durata istoricului hipertensiv, diabetul zaharat, istoricul evenimentelor cardiovasculare.

Un al doilea tip de calcificări se caracterizează printr-un mecanism inflamator și dependent de tul-

burările metabolismului fosfo-calcic. Caracteristice pentru acest lot, probabil cu exprimare la nivelul mediei arteriale, sunt localizările de la nivelul valvei mitrale, calcificările endomiocardice.

Evidențierea calcificărilor valvulare și intuirea mecanismelor fiziopatologice ce contribuie la apariția lor pot constitui factori de influențare a conduitei terapeutice aplicate pacienților dializați. Atât chelatorii de fosfat care conțin calciu, cât și terapia cu statină sunt asociate cu o creștere a calcificărilor vasculare, dar cu efecte divergente asupra riscului cardiovascular. Creșterea calcemiei prin administrare de Calcitriol sau derivați mimetici (Paricalcitol) favorizează apariția calcificărilor în grade diferite. În studiul nostru, s-a evidențiat o corelație pozitivă între nivelul vitaminei D și apariția calcificărilor vasculare.

BIBLIOGRAFIE

- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(6):26-36.
- Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remédio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2037-40.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. *Hypertension.* 2001;38(4):938-942.
- Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):327-32.
- O'Rourke MF, Blazek JV, Morreels CL Jr, Krovetz LJ. Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res.* 1968;23(4):567-79.
- London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):778-83.
- Sánchez-Perales C, Vázquez Ruiz de Castroviejo E, García-Cortés MJ, Biechy Mdel M, Gil-Cunquero JM, Borrego-Hinojosa J, del Barrio PP, Borrego-Utiel F, Liébana A. Valvular calcifications at the start of dialysis predict the onset of cardiovascular events in the course of follow-up. *Nefrología.* 2015;35(2):157-63.
- Selcoki Y et al. Cardiac valve calcifications and predictive parameters in hemodialysis patients. *Cent Eur J Med.* 2007;2:304-312.
- Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2012;25(2):211-8.
- Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggin E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(12):2968-76.
- De Santo NG, Cirillo M, Perna A, De Santo LS, Anastasio P, Pollastro MR, De Santo RM, Iorio L, Cotrufo M, Rossi F. The heart in uremia: role of hypertension, hypotension, and sleep apnea. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S38-46.
- Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, Yahav J, Zelikovski A, Sagie A. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 1998;29(9):1833-7.
- Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M, Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovasc Ultrasound.* 2004;2:19.
- Nafakhi H, Al-Nafakh HA, Al-Mosawi AA. Aortic Root Calcification: A Possible Imaging Biomarker of Coronary Atherosclerosis. *Pulse (Basel).* 2016;3(3-4):167-71.
- Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, Sacco RL, Homma S, Silverberg SJ. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):132-7.
- Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J.* 1992;67(3):236-9.
- Lehman SJ, Massaro JM, Schlett CL, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):656-61.
- Suh M, Lee JY, Ahn SV, Kim HC, Suh I. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in a population of middle-aged Koreans. *J Prev Med Public Health.* 2009;42(1):29-34.
- Sanchez PL, Mazzone AM. C-reactive protein in aortic valve disease. *Cardiovasc Ultrasound.* 2006;4:37.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-24.
- Wang Z, Jiang A, Wei F, Chen H. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):12.
- Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Murata M, Takeda A; Aichi Cohort Study of Prognosis in Patients Newly Initiated into Dialysis (AICOPP) Study Group. Presence of Atrial Fibrillation at the Time of Dialysis Initiation Is Associated with Mortality and Cardiovascular Events. *Nephron.* 2016;132(2):86-92.
- Carabello BA. Aortic sclerosis – a window to the coronary arteries? *N Engl J Med.* 1999;341(3):193-5.
- Grande A. Fibrilación auricular y diálisis. Confluencia de factores [Atrial fibrillation and dialysis. A convergence of risk factors]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(8):766-9.
- Proudfoot D, Shanahan CM, Weissberg PL. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol.* 1998;185(1):1-3.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-7.