Evaluation of vascular stiffness secondary to vascular calcifications in ambulatory dialysis patients

Evaluarea rigidității vasculare secundare calcificărilor vasculare la pacienții dializați ambulator

Mircea Călin Țandru, Cristina Virjan, Oana Știrbu, Daniela-Adriana Oaiș

Spitalul Clinic Județean de Urgență, Arad, România

ABSTRACT

Arterial stiffness provides an indirect picture of vascular calcifications in terms of the effect they have on the systemic circulation and consequently on the heart. The present study sought to demonstrate the usefulness of outpatient investigation of vascular calcifications in dialysis patients using pulse wave velocity (PWV) determination.

The aim of the study was to determine arterial resistance in patients with chronic dialysis kidney disease. The average study period was 48.5 ± 19.0 (SD) months. The study included 203 patients on dialysis with BCRT. The determination of arterial stiffness was measured at an interval of one hour after the dialysis session.

The study highlighted the presence of an increased cardiovascular risk related to the presence of vascular calcifications without being able to establish a direct linear and causal link between their presence, location and the risk of cardiovascular events. The importance of highlighting calcifications and the consequences they generate means the possibility of influencing the main elements that can generate acute cardiovascular events.

The results obtained and the correlations performed give an overview of the pathology studied, providing premises for therapeutic influence and risk assessment.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave velocity, dialysis patients

REZUMAT

Rigiditatea arterială oferă o imagine indirectă asupra calcificărilor vasculare prin prisma efectului pe care acestea o au asupra circulației sistemice și, în consecință, asupra cordului. Studiul prezent a căutat să demonstreze utilitatea investigării în ambulator a calcificărilor vasculare la pacienții dializați utilizând determinarea vitezei unde pulsului (PWV).

Scopul studiului a constat în determinarea rezistenței arteriale la pacienți cu boală cronică de rinichi dializați. Perioada medie de studiu a fost de $48,5 \pm 19,0$ (SD) luni. În lotul de studiu am înscris 203 pacienți dializați cu boala cronică de rinichi terminală (BCRT).

Determinarea rigidității arteriale a fost măsurată la un interval de o oră după dializă.

Studiul a evidențiat prezența unui risc cardiovascular crescut legat de prezența calcificărilor vasculare fără a putea stabili o legătură liniară și cauzală directă între prezența, localizarea lor și riscul unor evenimente cardiovasculare. Importanța evidențierii calcificărilor și a consecințelor pe care le generează constă în posibilitatea de influențare fiziopatologică a principalelor elemente care pot genera evenimente cardiovasculare acute. Rezultatele obținute și corelațiile efectuate dau o imagine de ansamblu asupra patologiei studiate, oferind premise de influențare terapeutică și apreciere a riscurilor.

Cuvinte cheie: rigiditate arterială, viteza unde de puls, pacienți dializați

INTRODUCERE

Rigiditatea arterială reprezintă suma modificărilor structurale, biochimice, mecanice și presiona-

le ale peretelui arterial. Prin analiza unde de puls pot fi apreciate consecințele modificării rigidității arteriale [1].

Corresponding author:

Mircea Călin Țandru

E-mail: mtandru@yahoo.com

Article History:

Received: 18 April 2021

Accepted: 25 April 2021

Cel mai important parametru măsurabil ce oferă informații asupra structurii și funcționalității peretelui arterial este viteza undei de puls (PWV). Este demonstrat a fi un indice fidel al rigidității peretelui arterial. Alt parametru care reflectă capacitatea efectivă de dilatare arteriolară și rezistența vasculară periferică este reprezentat de indicele de augmentare (AixAo).

Rigiditatea arterială este unul dintre cei mai importanți factori independenți predictivi pentru evenimentele cardiovasculare din BCR. Rigiditatea arterială integrează impactul cumulativ al factorilor genetici și epigenetici, al factorilor de mediu și stil de viață, precum și al celor de risc cardiovascular asupra peretelui arterial în timp. Acest lucru are semnificație prin prisma evaluării riscurilor – care, la un moment dat, pot fluctua în timp. Măsurarea lor, înregistrată în momentul evaluării, nu reflectă cu fidelitate impactul lor real asupra peretelui arterial sau asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

Procesul de calcificare vasculară joacă un rol substanțial în rigiditatea aortei pacienților dializați [2]. Calcificarea aortică este favorizată de o rată scăzută a filtrării glomerulare, de administrarea de vitamina D și a chelatorilor cu săruri de calciu [3]. Calcificările aortice sunt direct legate de PWV aortic.

SCOPUL STUDIULUI

Scopul studiului a constat în determinarea rigidității vasculare secundare calcificărilor vasculare la pacienții dializați ambulator și corelarea datelor obținute cu factorii de risc convenționali și specifici, precum și impactul pe care calcificările vasculare îl au asupra disfuncției aparatului cardiovascular, cu implicații asupra morbidității și mortalității.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu este unul prospectiv (2 ani), observațional, longitudinal pe baza datelor anamnestice și biologice centralizate, a ECG-ului, a ecografiei cardiace și carotidiene, a determinării rezistenței arteriale la pacienți cu boală cronică de rinichi dializați ambulator la nivelul județului Arad. Datele clinice au fost colectate printr-un examen clinic complet și printr-o anamneză efectuată ambulator cu ocazia prezentării la dializă. Au fost utilizate, cu acordul informat al pacientului, date paraclinice și parametrii monitorizați pe parcursul a 5 ani retrospectiv, având ca sursă proto-

coalele de dializă și biletele de ieșire din spital. Perioada medie de studiu a fost de $48,5 \pm 19,0$ (SD) luni. S-a obținut consimțământul informat de la fiecare pacient, iar protocolul de studiu a fost aprobat de comisia de etică.

În lotul de studiu, am înscris 203 pacienți (34% femei, 41% bărbați) având vârste cuprinse între 20 și 84 ani, cu o vârstă medie de $61,5 \pm 13,8$ ani. HD a fost efectuată de trei ori pe săptămână, cu o durată de patru ore. Determinarea rigidității arteriale a fost măsurată la un interval de o oră după ședința de dializă. Parametrii biologici au fost recoltați din sânge venos la inițierea ședinței de dializă.

Ședințele de dializă s-au efectuat cu dializat standard (3,0 mEq/l calciu și 2,0 mEq/l potasiu) cu filtre de polisulfonă, cu debit sanguin de minimum 200 ml/min, viteza dializatului de minimum 500 ml/min. Eficacitatea ședințelor de dializă a fost estimată prin metoda instantanee dată de soft B.Braun, ea fiind estimată la $> 85\% \text{ kt/v} > 1,2\%$. Greutatea uscată a fost evaluată pe criterii clinice, rata maximă de ultrafiltrare admisă fiind de 1000 ml/oră. Valorile tensiunii arteriale, frecvența cardiacă, înălțimea și greutatea au fost înregistrate la data examinării. Valoarea suprafeței corporale și a IMC a fost calculată pe baza softurilor acreditate dependent de înălțime și greutatea uscată.

Măsurarea PWV

Viteza undei de puls a fost determinată cu ajutorul unui aparat oscilometric de tip Tensiomed Mobil-O-Graph PWA 24h. Manșeta ocluzivă și senzorul de monitorizare au fost plasate confortabil la nivelul brațului fără fistulă, cu pacienții în poziția decubit dorsal.

Aspectul undei de presiune la nivelul arterei brahiale a fost înregistrată în repaus cu ajutorul unui traseu automat cu interpretare software Ino-mode 3.5. Validarea acestei metode a fost stabilită anterior de către producător prin studii comparative cu determinarea invazivă intraaortică a vitezei undei de puls sau noninvazivă cu compararea acestora prin studii de RMN cardiac.

Parametrii oferiți de arteriograf sunt: tensiunea sistolică centrală, presiunea pulsului centrală, viteza de propagare a undei de puls din aortă PWV, deviația standard a PWV Ao, indice de augmentare brahial AIX br, indice de augmentare aortică AIX AO, timp de reflecție a undei de puls în aortă RT S35, frecvența cardiacă, presiunea undei de puls PP, indice masă corporală BMI.

REZULTATE

TABEL 1. Parametrii clinici și paraclinici ai pacienților

Parametru	MEDIE	Observații
Vârsta (ani)	61	Min 20 Max 84
Sex	74F/129M	
Durata de tratament HD (luni)	68,18	5,66 ani
Înălțime (cm)	168,8±9,48	
Greutate (kg)	82,5±10,5	
BMI	32±2	
TA sistolică	141±21	
TA diastolică	74±11	
DZ	48	
HTA	172	
Fumatul	88	28+/60-
Antecedente Infarct/Stent	33/15	
Istoric angina pectorală	+17	
Antecedente AVC	23	
Antecedente/arteriopatie	22	
Istoric IC congestive	48	
Dislipidemie	105	
PCR	12,53±0,51	
Albumina	4,04±0,08	
Hb	11,02±1,66	
Feritina	572±253	
Ca	8,81±0,48	
PO4	5,16±1,16	
CaxPO4	45,51±10,73	
lpth	497±407	
Vitamina D	23,48±12,43	
Bicarbonat	19,75±2,11	

Rezultatele evaluării rigidității arteriale

Măsurătorile cu angiograful se bazează pe posibilitatea înregistrării brahiale a semnalelor arteriale cu ajutorul manșetei gonflate peste valorile tensiunii sistolice. Semnalele oscilometrice înregistrate detremină posibilitatea calculării principalilor parametri ce caracterizează circulația arterială globală. Calcularea parametrilor se bazează pe fenomenul de reflexie a undei de puls aortice la nivelul bifurcației iliace. Această undă de reflexie generează o undă de puls secundară și înregistrată ca vârf sistolic tardiv.

Suprapunerea celor două unde de puls (indice de augmentare) este dependent de: timpul de reflexie determinat de viteza de propagare a undei de puls PWV Ao, ce reflectă rigiditatea peretelui aortic; amplitudinea reflectării Aix, care reflectă tonusul vaselor periferice (rezistența periferică totală).

Din amplitudinea undei primare și a celei reflectate, s-a calculat indicele de augmentare Aix, parametru care reflectă atât rigiditatea peretelui aortic, cât și rezistența vasculară periferică. Din analiza rezultatelor înregistrate în tabelul 2 observăm că peste jumătate dintre pacienții din lotul studiat 113 (55,37%) au un debit cardiac de peste 5 l/minut. Acest lucru poate fi explicat prin efectul pe care îl are fistula arteriovenoasă asupra întoarcerii venoase, respectiv asupra umplerii ventricolului stâng. De asemenea, observăm că la 104 (50,96%)

FIGURA 1. Reprezentarea undelor de puls

TABEL 2. Principalii parametri înregistrați cu arteriograful

Parametrul	MEDIE
Debit cardiac	5,17±0,87
>5	113
4-5	74
<4	16
Rezistența vasculară totală	1,26±0,07
Indexul cardiac	2,78 ±0,61
Înălțime (cm)	168,8±9,48
Greutate (kg)	82,5±10,5
BMI	32±2
Suprafața corporală	1,89±0,27
TA sistolică	141±21
TA diastolică	74±11
Presiunea de augmentare	12,71±11,98
RM	63,28±10,34
AI	27,42±14,56
PWV	9,12±1,95
>9	105
7-9	70
<7	28
Tensiunea arterială centrală (Ao)	128,4±18,74
Vârsta arterială calculată	
Normal	81
Intermediar	10
Îmbătrânit	112

pacienți s-a înregistrat un PWV mai mare de 9 m/s, ceea ce corespunde cu o rezistență arterială crescută. Conform diagramelor, elaborate de soft-ul aparatului, 112 (54,88%) pacienți au o vârstă arterială îmbătrânită. Cu vârsta și sub influența a mai multor factori (HTA, DZ, BCR), pereții arterelor mari sunt supuși la stresuri extreme ce determină remodelarea și afectarea elasticității, rezultând artere rigide.

Când arterele devin mai rigide, ele se dilată, iar peretele arterial se hipertrofiază determinând creșterea tensiunii arteriale, creșterea postsarcinii și a travaliului cardiac.

Aceste trei elemente au semnificație crescută în creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare asociate creșterii rigidității vasculare. Mai mult, creșterea tensiunii arteriale *per se* mărește rigiditatea arterială, creând un cerc vicios. Calcificarea peretelui arterial poate avea, de asemenea, un rol în geneza și progresia rigidității arteriale.

Din figura 4, se observă un nivel de similitudine aproape de reproductibilitate între evoluția numărului total de plăci și a numărului total de calcificări în funcție de PWV. Acest lucru reiese atât din ecuațiile dreptelor din regresie, cât și din valorile extrem de apropiate ale p , mai exact $p = 0,05664$ pentru ambele variabile.

Se pare că procesul etiologic și fiziopatologic de creștere a rigidității arteriale și cel de calcificare

a valvei mitrale au mari suprapuneri. Rigiditatea arterială crescută poate fi asociată cu modificări aterosclerotice la subiecții cu calcificarea valvei mitrale.

Corelație între calcificări și PWV

TABEL 3. Calcificările vasculare în funcție de metabolismul fosfocalcic

	Medie Ca	Medie Po4	Medie CaxPo4	Medie IPTH
PWV<8	8.82727	5.790582	51.11291	651.0847
PWV>=8	8.80628	4.920168	43.31659	437.9052
PWV<9	8.783445	5.507064	48.28969	603.0829
PWV>=9	8.837444	4.863302	43.05683	405.1214
PWV<10	8.805639	5.375526	47.32114	546.7589
PWV>=10	8.827385	4.673492	41.27962	383.7085

Creșterile PTH sunt asociate cu îngroșarea și calcificarea arterială la vasele de dimensiuni mari. Consecutiv sau independent, această corelație se aplică și pentru produsul fosfocalcic, după cum este prezentat în fig. 6.

În ceea ce privește rezultatele administrării medicației chelatoare de fosfați, se observă o corelare negativă între durata administrării și valorile PWV în special pentru Renagel și una pozitivă pentru alfa D3 (Rocaltrol). Numărul total al calcificărilor cardiace și cel al calcificărilor carotidiene se corelează slab negativ cu durata administrării a oricărui tip de medicație chelatoare. De asemenea, rata deceselor de orice cauză se corelează negativ cu durata de administrare a medicației chelatoare mai puțin pentru Rocaltrol (vitamina D activă) pentru care există o corelație ușor pozitivă.

DISCUȚII

Pe lotul studiat, principalele etiologii pentru BCR au fost glomerulonefritele cronice la 32% dintre pacienți, respectiv diabetul zaharat la 22% dintre cazuri. În lotul nostru ($n = 203$), în care s-a folosit ca metodă de detectare a calcificărilor vasculare ecografia, calcificările vasculare au fost evidențiate la 196 de pacienți (96%).

S-a crezut inițial că prezența calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR este consecința unui proces pasiv de suprasaturare a plasmei cu calciu și fosfat. A devenit însă evident în ultimii ani faptul că formarea și progresia calcificărilor vasculare reprezintă un proces celular activ, reglat prin factori umorali și celulari [1].

Investigațiile efectuate în studii multicentrice au arătat o prevalență a calcificărilor valvulare care variază între 28 și 85% dintre pacienții dializați, în timp ce stenoza aortică severă a fost observată la 6-13% dintre subiecții supuși hemodializei (HD) [4].

FIGURA 2. Rigiditatea arterială

Calcificarea intimei arteriale prezintă un curs discontinuu de-a lungul arterei și se dezvoltă la persoanele mai în vârstă și la cei cu antecedente de complicații aterosclerotice determinate de un istoric mai lung al fumatului, niveluri crescute ale LDL colesterol și ale proteinei C reactive. Riscurile specifice bolii renale pentru apariția calcificărilor intimei arteriale includ calciul seric crescut, scăderea albuminei serice, administrarea crescută și îndelungată de carbonat de calciu sau vitamina D și durata terapiei de substituție [5]. Atât placa calcificată, cât și prezența calciului în intimă sunt

calcificări legate de ateroscleroză, placa calcificată fiind un stadiu mai avansat al aterosclerozei.

Calcificarea mediei crește rigiditatea vasculară și reduce complianța vasculară. Calcificarea mediei arteriale este observată în lamele elastice ale stratului medial al arterelor mari. Calcificarea mediei arteriale este de obicei mai puțin ocluzivă decât calcificarea intimei arteriale dar cauzează creșterea tensiunii arteriale, creșterea postsarcinii, cu hipertrofie ventriculară stângă compensatorie. Calcificarea mediei arteriale a fost mai strâns asociată cu durata hemodializei și absența antecedent-

FIGURA 3. Vârsta arterială calculată

FIGURA 4. Relația nr. total plăci și calcificări carotidiene nr. total calcificări cardiace în funcție de PWV

FIGURA 5. IMT D, IMT S, Medie IMT în funcție de PWV

FIGURA 6. Variația PWV în funcție de iPTH și CaxPO4

telor clinice de boală cardiovasculară la inițierea terapiei prin hemodializă [6]. În studiul prezent, doar numărul calcificărilor cardiace s-a corelat semnificativ cu durata tratamentului prin hemodializă.

Calcificarea și remodelarea arterelor mari contribuie direct la rigidizarea arterială. Decăderea rețelei elastice determină creșterea conținutului de collagen a peretelui, care, ca urmare a presiunii exercitate, determină dilatarea lumenului. Creșterea în continuare a rigidității se realizează prin reticularea pereților cu produși glicați și depuneri de calciu. Depunerea de calciu poate, de asemenea, promova distrugerea fibrelor elastice, agravând astfel procesul de îmbătrânire [4]. Legarea calciului de elastină joacă un rol cheie în patogeneza calcificării mediei [7]. Astfel, în arterioscleroză, calcificarea și remodelarea arterelor mari pot fi privite ca două consecințe paralele ale degradării rețelei elastice ce survin odată cu înaintarea în vârstă.

Viteza undei pulsului (PWV), un indice neinvaziv al rigidizării vasculare, crește odată cu vârsta atât la bărbați, cât și la femei. PWV este determinată în parte de relația intrinsecă de tensiune (rigiditate) a peretelui vascular și de presiunea arterială medie. În mod tradițional, creșterea PWV a fost legată de modificări structurale ale pereților vasculari, inclusiv depunerea crescută de collagen, conținut redus de elastină, descompunerea fibrelor de elastină și calcificare [8].

Prin faptul că s-au înregistrat creșteri ale PWV asociate vârstei la subiecții sănătoși fără ateroscleroză, s-a concluzionat că rigidizarea arterială poate apărea independent de ateroscleroză [9]. Rigiditatea arterială crește odată cu vârsta și hipertensiunea arterială [10].

Asocierea dintre rigiditatea arterială și calcificarea vasculară ar putea fi, probabil, explicate prin vârstă și alți factori asociați cu ateroscleroza, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările profilului lipidic [11]. Mai mult, calcificarea vasculară are un efect

direct asupra rigidității arteriale, odată ce leziunile mediei calcificate compromit elasticitatea arborelui arterial [12].

La pacienții dializați, atât PWV, cât și IMT sunt crescute comparativ cu subiecții generali. S-a demonstrat că creșterea PWV este asociată cu ateroscleroza carotidei și disfuncția diastolică a ventriculului stâng la pacienții hemodializați (HD) [13].

Rolul modificărilor structurale în cadrul reglării endoteliale a tonusului muscular neted vascular și al altor aspecte ale structurii/funcției peretelui vascular se suprapun și interrelaționează între ele. Disfuncția endotelială apare într-un stadiu incipient în fiziopatologia aterosclerozei, diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale [14]. Prin urmare, modificările proprietăților mecanice ale peretelui arterelor influențează dezvoltarea aterosclerozei, iar aceasta din urmă, prin disfuncția endotelială și alte mecanisme, influențează rigiditatea arterială [15].

Există dovezi din mai multe studii și din practica clinică de zi cu zi, că tensiunea arterială este destul de slab controlată la un număr semnificativ de pacienți dializați, în comparație cu țintele recomandate de ghidurile actuale [16]. Cauza principală a fost identificată ca fiind dificultatea obținerii unei greutăți uscate optime, însoțită de o creștere în greutate interdialitică, de obicei mare, și de un aport de sodiu dietetic adesea excesiv.

Majoritatea pacienților dializați au hipertensiune sistolică izolată și au presiunea pulsului (PP) crescută ca urmare a rigidizării arterelor mari din cauza arteriosclerozei difuze [17]. Modificările patologice ale complianței vasculare sunt asemănătoare cu cele observate la populațiile nonrenale, de vârstă avansată, dar apar la pacienții cu BCR stadiu final cu 15-20 de ani mai devreme [18]. Este foarte probabil că atât ateroscleroza, caracterizată printr-o creștere a IMT, cât și rigidizarea arterială, caracterizată printr-o reducere a complianței arteriale (creșterea PWV) să se dezvolte timpuriu în cursul BCR și să fie mai accentuată la pacienții cu boală renală stadiu terminal, fie că sunt tratați cu dializă peritoneală sau hemodializă. Această presupunere este susținută de rezultatele unui studiu [19] care a arătat că coeficientul de distensibilitate al arterei carotide obișnuite a fost redus semnificativ la pacienții cu BCR hemodializați, comparativ cu loturile control. Acest lucru indică o rigidizare crescută a arterelor mari pe întregul spectru de insuficiență renală [20]. Mai mult, coeficientul de distensibilitate al arterei carotide comune a fost corelat semnificativ cu gradul de insuficiență renală la pacienții cu BCR.

În prezentul studiu, se observă un nivel de similitudine aproape de reproductibilitate între evoluția numărului total de plăci și a numărului total de calcificări carotidiene în funcție de PWV. Motivul pentru o complianță redusă a arterei carotide comune la pacienții renali este probabil multifactorial. O parte a diferenței în ceea ce privește distensibilitatea arterială între subiecții de control sănătoși și pacienții renali se explică prin niveluri mai crescute ale tensiunii arteriale la toate grupurile de pacienți renali comparativ cu grupul de control, în ciuda tratamentului antihipertensiv. Cu toate acestea, influența altor factori în afara HTA *per se* asupra distensibilității peretelui arterial este sugerată de observația că distensibilitatea arterială a fost redusă și la pacienții cu HD de lungă durată și prin faptul că nivelul insuficienței renale a fost legat în mod semnificativ de distensibilitatea comună a arterei carotide, indiferent de vârstă și controlul TA [19]. Nivelul funcției renale *per se* pare a fi asociat mai semnificativ cu distensibilitatea arterială redusă decât factorii secundari, cum ar fi metabolismul calciului și fosfatului. De remarcat este faptul că vârsta este, de asemenea, un determinant independent atât al distensibilității arterei carotide, cât și al IMT, ceea ce este de acord cu datele obținute de Blacher și colab. [2]. Acest lucru subliniază faptul că grupurile de pacienți trebuie să fie complet corelate cu vârsta atunci când sunt comparate proprietățile peretelui arterial.

Am înregistrat o similitudine aproape de reproductibilitate între evoluția numărului total de plăci și a numărului total de calcificări în funcție de PWV. Se pare că procesul etiologic și fiziopatologic de creștere a rigidității arteriale și cel de calcificare a valvei mitrale au mari suprapuneri.

Rigiditatea arterială crescută poate fi asociată cu modificări aterosclerotice la subiecții cu calcificarea valvei mitrale [21]. Într-adevăr, pacienții cu calcificarea valvei mitrale (MAC) au fost raportați că au avut o rigiditate vasculară crescută [22], care are loc prin mecanisme complexe, dar nedescifrate, care determină modificări structurale în arterele mari.

Rigiditatea arterială și aortică este semnificativ influențată de prezența și întinderea calcificărilor arteriale. Mărimea calcificărilor arteriale este în parte responsabilă pentru creșterea supraîncărcării ventriculare stângi. Influența calcificărilor este independentă de rolul îmbătrânirii și al tensiunii arteriale [23]. Densitatea calcificărilor arteriale crește odată cu vârsta și durata hemodializei.

Există o asociere puternică între PWV și calcificările aortei abdominale [24], o asociere mai sla-

bă cu calcificarea arterelor coronare și aortei toracice [25] și nicio asociere cu calcificarea valvulară [26].

Corelația foarte bună între PWV aortic și calcificarea aortei este explicată prin apariția calcificării musculaturii medii a vaselor capacitive [27]. În studiul prezent, am înregistrat o corelație semnificativă între IMT și PWV. Grosimea intimă-medie a carotidei (IMT) și viteza undei pulsului (PWV) s-au dovedit a fi buni markeri surrogat ai aterosclerozei clinice [28]. Acest lucru este de acord cu un studiu anterior, care a raportat o corelație liniară între IMT și rigiditatea arterială la pacienții dializați [29]. Prin urmare, PWV ar putea fi util chiar și în cazul unor modificări subtile în morfologia pereților arterei carotide, cu precădere când IMT este încă în intervalul normal [30].

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 un mecanism inflamator și se datorează impregnării calceice, pe când calcificarea aortei și a valvei aortice se realizează preponderent prin mecanisme aterogenetice. Acest lucru reiese și din corelarea calcificărilor vasculare cu PWV, 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. Este documentat în literatură [31] că valoarea iPTH este asociată cu creșterea IMTCului carotidian și cu creșterea PWV la pacienții cu hiperparatiroidism primar și secundar, iar activatorii receptorilor de vitamină D au efect și asupra complianței vasculare [32].

În acest studiu, iPTH a fost corelat cu IMTC și PWV, ceea ce indică faptul că creșterile PTH sunt asociate cu îngroșarea și calcificarea arterială a vaselor de dimensiuni mari. În studiul actual, durata administrării de Paricalcitol (Zemplar) s-a corelat negativ cu numărul deceselor de orice cauză.

London și colab. [33] au studiat efectul calcificării intimei și mediei asupra mortalității la 202 pacienți hemodializați. În comparație cu pacienții care au avut o calcificare a intimei, cei ce au prezentat calcificarea mediei au avut rate de supraviețuire mai mari. În comparație însă cu pacienții fără calcificări, pacienții cu calcificarea mediei au arătat o supraviețuire semnificativ mai scurtă. Aceste descoperiri sugerează că procesul de

calcifiere a mediei arteriale este un marker de prognostic negativ puternic al mortalității de cauză cardiovasculară la pacienții cu hemodializă, independent de factorii aterogeni clasici, care acționează în principal prin rigiditatea arterială crescută. Într-un studiu anterior efectuat la 110 pacienți cu hemodializă, același grup de investigați a arătat că prezența și întinderea calcificărilor vasculare au fost predictorii puternici de mortalitate de cauză cardiovasculară [34].

Calcifierea mediei arteriale, o constatare comună la pacienții dializați, este strâns corelată cu rigiditatea vasculară, care se răsfrânge asupra riscului cardiovascular. S-a considerat că procesul de calcificare a mediei arteriale crește, probabil, rigiditatea arterială și suprasarcina ventriculară [35]. Rigiditatea arterială crescută, la rândul său, a fost asociată cu o mai mare mortalitate de cauză cardiovasculară la pacienții cu boală renală în stadiu final [36]. O rigiditate arterială crescută ar putea contribui la creșterea presiunii pulsului [22]. Tensiunea arterială sistolică mai ridicată, scăderea tensiunii arteriale diastolice și presiunea mai crescută a pulsului conferă un risc de mortalitate generală și cardiovasculară mai mare [37].

Viteza crescută a undei pulsului aortic (PWV), un marker al rigidizării aortice, este considerat ca un predictor independent al mortalității la pacienții hemodializați. Insensibilitatea PWV ca răspuns la scăderea tensiunii arteriale este, de asemenea, un predictor independent al mortalității la subiecții dializați [38].

CONCLUZII

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

Metoda indirectă de evidențiere a calcificărilor vasculare și anume determinarea rigidității vasculare prin evaluarea vitezei undei pulsului a adus un surplus de doar un pacient (0,49%) față de explorarea ecografică, care a prezentat un PWV mare neconcordanț cu prezența calcificărilor vasculare. Din acest punct de vedere, metoda nu aduce un surplus de sensibilitate în evidențierea calcificărilor vasculare. Ea este utilă însă din punctul de vedere al specificității unui număr de 89 (43,61%) pacienți care se corelează cu existența calcificărilor vasculare detectate ecografic. Gradul de corela-

re între PWV și calcificări este mai mic pentru calcificările arteriale la nivelul aortei și carotidei la 85 pacienți (41,65%) și mai mare pentru calcificările valvulare la 88 pacienți (45,12%).

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 definește calcificări în a căror genăză predomină mecanismul aterogenetic și care s-au evidențiat la nivelul aortei ascendente, arterelor carotide și valvei aortice, genăză evidențiată la 177 pacienți (86,73%). De obicei, calcificarea de la aceste niveluri este la nivelul intimei și s-a corelat în studiul nostru cu factori de risc aterogenetici tradiționali precum vârsta, durata istoricului hipertensiv, diabetul zaharat, istoricul evenimentelor cardiovasculare. Gradul de asociere al acestui tip de calcificări cu PWV mărit a fost de 77 pacienți (37,73%).

Un al doilea tip de calcificări se caracterizează printr-un mecanism inflamator și dependent de tulburările metabolismului fosfocalcic. Caracteristic pentru acest lot cu exprimare, probabil, la nivelul mediei arteriale sunt localizările de la nivelul valvei mitrale, calcificările endomiocardice, întâlnite la 149 de pacienți (73%) și care se asociază la 86 de pacienți (42,14%) cu creșterea PWV. Aceste

calcificări sunt frecvent asociate cu creșterea calcemiei și a duratei creșterii acesteia peste 9,5, creșterea produsului fosfocalcic peste 45, valori crescute ale IPTH > 300, scăderea albuminelor serice sub 3,5 și creșterea PCR > 5.

Determinarea rigidității arteriale oferă o imagine indirectă asupra calcificărilor vasculare prin prisma efectului pe care acestea o au asupra circulației sistemice și, în consecință, asupra cordului. Corelarea ecografiei cu determinarea rigidității arteriale evidențiază mai fidel din punct de vedere funcțional modificările sistemului cardiovascular, fiind un factor util în determinarea riscului.

Studiul a evidențiat prezența unui risc cardiovascular crescut legat de prezența calcificărilor vasculare fără a putea stabili o legătură liniară și cauzală directă între prezența, localizarea lor și riscul unor evenimente cardiovasculare. Importanța evidențierii calcificărilor și a consecințelor pe care le generează rezidă în posibilitatea de influențare fiziopatologică a principalelor elemente care pot genera evenimente cardiovasculare acute.

Rezultatele obținute și corelațiile efectuate dau o imagine de ansamblu asupra patologiei studiate, oferind premise de influențare terapeutică și apreciere a riscurilor.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004 Sep 17;95(6):560-7.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):938-42.
- Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Block GA, Muntner P. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1278-84.
- Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev*. 2001 Jul;21(4):274-301.
- Dessi M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Adessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. *ISRN Inflamm*. 2013 May 12;2013:191823.
- McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1585-98.
- Ren X, Shao H, Wei Q, Sun Z, Liu N. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells. *J Int Med Res*. 2009 May-Jun;37(3):847-54.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002 May;15(5):426-44.
- Robert L. Aging of the vascular-wall and atherosclerosis. *Exp Gerontol*. 1999 Jul;34(4):491-501.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Oct;17(10):1713-24.
- Georgianos PI, Pikilidou MI, Liakopoulos V, Balaskas EV, Zebekakis PE. Arterial stiffness in end-stage renal disease-pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials. *Hypertens Res*. 2018 May;41(5):309-319.
- Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*. 2004 May;65(5):1790-4.
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Apr;11(2):202-9.
- Rattazzi M, Bertacco E, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Hypertension and vascular calcification: a vicious cycle? *J Hypertens*. 2012 Oct;30(10):1885-93.
- Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60:1455-69.
- Xue JL, Frazier ET, Herzog CA, Collins AJ. Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005 Feb;45(2):316-23.
- Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):2968-76.
- Susic D, Frohlich ED. Hypertensive Cardiovascular and Renal Disease and Target Organ Damage: Lessons from Animal Models. *Cardiorenal Med*. 2011;1(3):139-146.
- Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, Valdivielso JM, Fernández E. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):303-10.

20. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):213-21.
21. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Francis DP, Evans P, Athanasiou T. Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Jun 17;9:102.
22. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control*. 2014 May 23;7:29-34.
23. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jun;45(6):965-77.
24. Bahous SA, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, kidney disease, and renal transplantation. *Curr Hypertens Rep*. 2009 Apr; 11(2):98-103.
25. Budoff MJ, Nasir K, Katz R, Takasu J, Carr JJ, Wong ND, Allison M, Lima JA, Detrano R, Blumenthal RS, Kronmal R. Thoracic aortic calcification and coronary heart disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):196-202.
26. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Apr; 71(8):802-7.
27. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R 3rd. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med*. 1979 May;66(5):790-6.
28. Kim J, Cha MJ, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):887-91.
29. Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, Furuta T, Yusa A, Nunokawa T, Yoshinaga K, Toyota T. Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. *Hypertens Res*. 2005 Jan;28(1):9-14.
30. Krantz MJ, Long CS, Hosokawa P, Karimkahani E, Dickinson M, Estacio RO, Masoudi FA, Havranek EP. Pulse wave velocity and carotid atherosclerosis in white and Latino patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Apr 11;11:15.
31. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, Silverberg SJ. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3849-56.
32. Vervloet MG, du Buf-Vereijken PW, Potter van Loon BJ, Manamley N, Reichert LJ, Smak Gregoor PJ. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism: from improved mineral levels to improved mortality? *Neth J Med*. 2013 Sep;71(7):348-54.
33. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731-40.
34. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep; 14(9 Suppl 4):S305-9.
35. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, Malatino L, McCullough PA, Mikhailidis DP, Boutouyrie P. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun;30(6):918-928.
36. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9.
37. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):717-26.
38. Adenwalla SF, Graham-Brown MPM, Leone FMT, Burton JO, McCann GP. The importance of accurate measurement of aortic stiffness in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clin Kidney J*. 2017 Aug;10(4):503-515.