

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER VE KARDİAK
KALSİFİKASYON İLE OSTEOPOROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI**

DR. ERGÜN PARMAKSIZ

İSTANBUL-2012

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NURHAN ÖZDEMİR ACAR

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA VASKÜLER VE KARDİAK
KALSİFİKASYON İLE OSTEOPOROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI**

DR. ERGÜN PARMAKSIZ

İSTANBUL-2012

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NURHAN ÖZDEMİR ACAR

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması da dahil olmak üzere tüm asistanlık hayatım boyunca gösterdiği destek, sevgi, sabır ve anlayış, verdiği bilgi, emek ve katkılarından dolayı hem bilimsel hem etik yönlerini hep takdir ettiğim, asistanı olmakla kendimi şanslı saydığım ve daima örnek alacağım çok değerli hocam sayın Prof.Dr. Nurhan Özdemir Acar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca birlikte büyük bir keyifle çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın Doç.Dr. Ülkem Yakupoğlu ve sayın Doç.Dr. Eyyüp Külâh'a ;

Saygı ve sevgi dolu bir çalışma ortamı sağlayan çalışma arkadaşım, kardeşim Uz. Dr. Gökçen Gökcan'a;

Tezimi hazırlamamda bana destek veren sayın Prof.Dr. İclal Işıklar ve Uz.Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı'ya ;

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi başhekimisi ve idari personele;

Birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personele çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Özet

Kısaltmalar

Giriş

Genel bilgiler

Materyal-metot

Bulgular

Tartışma

Sonuç

ÖZET

Çalışmamızın amacı hemodiyalize giren hastalarda mitral ve aortik kapak kalsifikasyonunun varlığının tespiti, aortik sertliğin saptanması ve kemik mineral dansitesi ile vasküler kalsifikasyonun ilişkilendirilmesi ile beraber risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Çalışmaya rutin hemodiyaliz programında olan 16'sı kadın, 36'sı erkek toplam 52 hemodiyaliz hastası (ortalama diyaliz süresi 91.90 ± 77.18 ay ve 13 hastada DM tanısı vardı.) alındı. Mitral ve aortik kalsifikasyon ve aort sertliğinin varlığı için diyalize girilmediği gün ECHO yapıldı ve sistolik ile diyastolik kan basınçları kaydedildi. Kemik mineral dansitesi (KMD) lumbal ve femoral bölge ile AV fistülün olmadığı kolun radial bölgesinden dual enerji x -ray absorpsiyometre (DEXA) kullanılarak ölçüldü. WHO kriterlerine göre KMD değerleri T ve Z skorları olarak sınıflandırıldı. Her hastanın üre(BUN), kreatinin(kr), kalsiyum(Ca), fosfor(P), kalsiyum-fosfor çarpımı, alkalen fosfotaz(ALP), albumin, hemoglobin(Hb), C reaktif protein(CRP), ferritin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kolesterol, trigliserid(TG), yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), bikarbonat(HCO_3), parathormon (PTH) düzeyleri ölçüldü. Vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Mitral kapak kalsifikasyonu 22 hastada (%42.3), aort kapak kalsifikasyonu 25 (%48.1) hastada saptandı. Aort kapak kalsifikasyonu ve aort sertliği ile yaş arasında anlamlı ilişki saptandı. Aort kapak kalsifikasyonu ile PTH düzeyleri arasında ilişki saptandı. Diyabeti olan grup ile olmayan grup arasında aort, mitral kapak kalsifikasyonu ve aort sertliği arasında fark saptanmadı. Aort sertliği ile kalsiyum-fosfor çarpımı arasında ilişki saptandı. Mitral, aort kapak kalsifikasyonu ve aort sertliği ile femoral, lumbal ve radial bölge kemik mineral dansitometre sonuçları arasında ilişki saptanmadı. Radial bölge Z skoru ile aort sertliği arasında ilişki saptandı. Radial bölge T skoru her iki cinste de osteoporoz ile uyumluydu ve radial bölge KMD sonuçları cinsiyet ve diyalizin süresi ile ilişkili saptandı.

Sonuç olarak yaş hem aortik kapak kalsifikasyonu hem de aort sertliği ile ilişkiliyken, aortik ve mitral kapak kalsifikasyonu ve aortik sertlik ile femoral, lumbal ve radial bölge kemik mineral dansitometre sonuçları arasında ilişki saptanmadı, radial bölge KMD sonuçlarının diyalizin süresi ile anlamlı olarak azaldığı görüldü. Radial bölgenin

DEXA sonuçları hemodiyaliz hastalarında kemik dansitesi hakkında diğer bölgelere göre daha doğru bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: vasküler kalsifikasyon, kemik dansitesi, ekokardiyografi, DEXA, kronik böbrek yetmezliği



ABSTRACT

We aimed to evaluate the presence of mitral and aortic valve calcification and aortic stiffness in hemodialysis patients and their risk factors and to find out relationship between bone mineral density and vascular calcification. The study population consisted of 16 female and 36 male; a total of 52 hemodialysis patients (mean dialysis period was 91.90 ± 77.18 months and 13 had DM). Mitral and aortic valve calcification and aortic stiffness were evaluated by echocardiography on the non-dialysis days. Systolic and diastolic blood pressures were recorded. Bone mineral density was measured by dual energy x-ray absorbiometry (DEXA) using lumbar and femoral regions as well as the radial region of the arm without AV fistula. BMD values were classified as T and Z scores according to WHO criteria. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine, calcium (Ca), phosphorus (P), calcium-phosphorus product, alkaline phosphatase (ALP), albumin, hemoglobin(Hb), C reactive protein(CRP), ferritin, low density lipoprotein (LDL), cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), bicarbonate(HCO_3), parathormone(PTH) values were recorded. Body mass index (BMI) were calculated. Twenty-two patients (42.3%) had mitral and 25 (48.1%) had aortic valve calcification. Aortic valve calcification and aortic stiffness were found to be significantly related to age. Aortic valve calcification was correlated with PTH levels. Aortic and mitral valve calcification and aortic stiffness were similar in diabetics and nondiabetics. Aortic stiffness was related with calcium-phosphorus product. Mitral and aortic valve calcification and aortic stiffness were not found to be related to BMD measurement of femoral, lumbar and radial regions. Radial Z scores were significantly related to aortic stiffness. Radial T scores revealed osteoporosis in both males and females and were correlated with dialysis period. As a conclusion, age was related to aortic valve calcification as well as aortic stiffness. Aortic and mitral valve calcification and aortic stiffness were not correlated with BMD measurements of femoral, radial and lumbar regions. Radial BMD values significantly decreased as dialysis period increased. Radial DEXA scores are more useful in evaluation of BMD in hemodialysis patients.

Key words: vascular calcification, bone density, echocardiography, DEXA, chronic renal failure

KISALTMALAR:

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBH-MKH: Kronik böbrek hastalığı-mineral kemik hastalığı

PTH: Paratiroid hormon

FGF-23: fibroblast growth faktör 23

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

BMP: Bone morfogenetik protein

TGF- β : Transformik growth factor β

MGP: Matrix Gla protein

OPG: Osteoprotegerin

DEXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

CT: Computed tomography,

EBCT: Electron beam tomography

MSCT: Multi slice computed tomography

RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B

RUNX2: Runt-related transcription factor 2

DM: Diyabetes mellitus

ECHO: Echocardiography

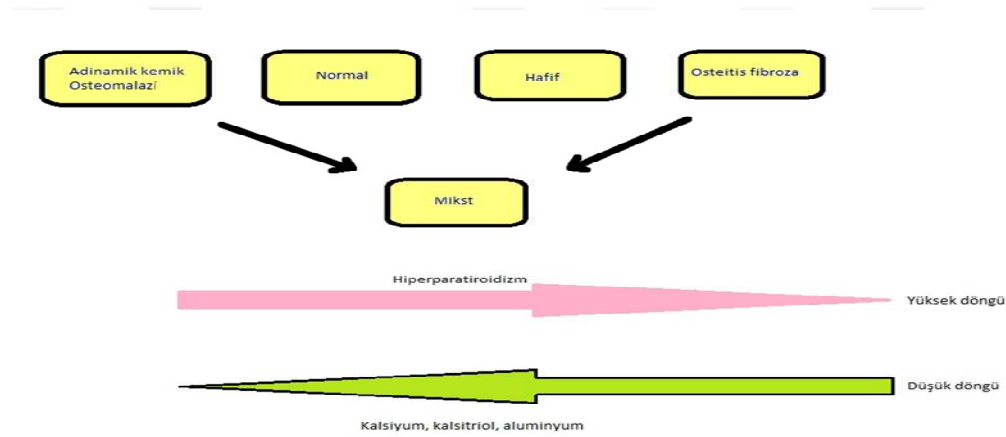
GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği kardiyovasküler değişimlerin gelişmesiyle sonuçlanır. Vasküler kalsifikasyonun riski böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla orantılı olarak artar. Kardiyovasküler kalsifikasyon kardiyovasküler olayları ve ölümü arttıran klinik sonuçlarla ilişkilidir. Vasküler kalsifikasyonlu çoğu vakada santral mekanizma anormal kemik metabolizmasıdır. Osteoporoz genel olarak düşük kemik mineral dansitometre bulgusu ile tanınır. Hem idiopatik osteoporoz hem de renal osteodistrofi artmış kemik fragilitesine ve fraktürlere yol açar. Ancak bu bozukluklar farklı patofizyolojik özelliklere sahiptirler.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında vasküler ve kardiyak kalsifikasyon ile osteoporoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin saptanması amacıyla Ekim 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında çalışmaya alınma kriterleri uyan olgular prospektif olarak değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

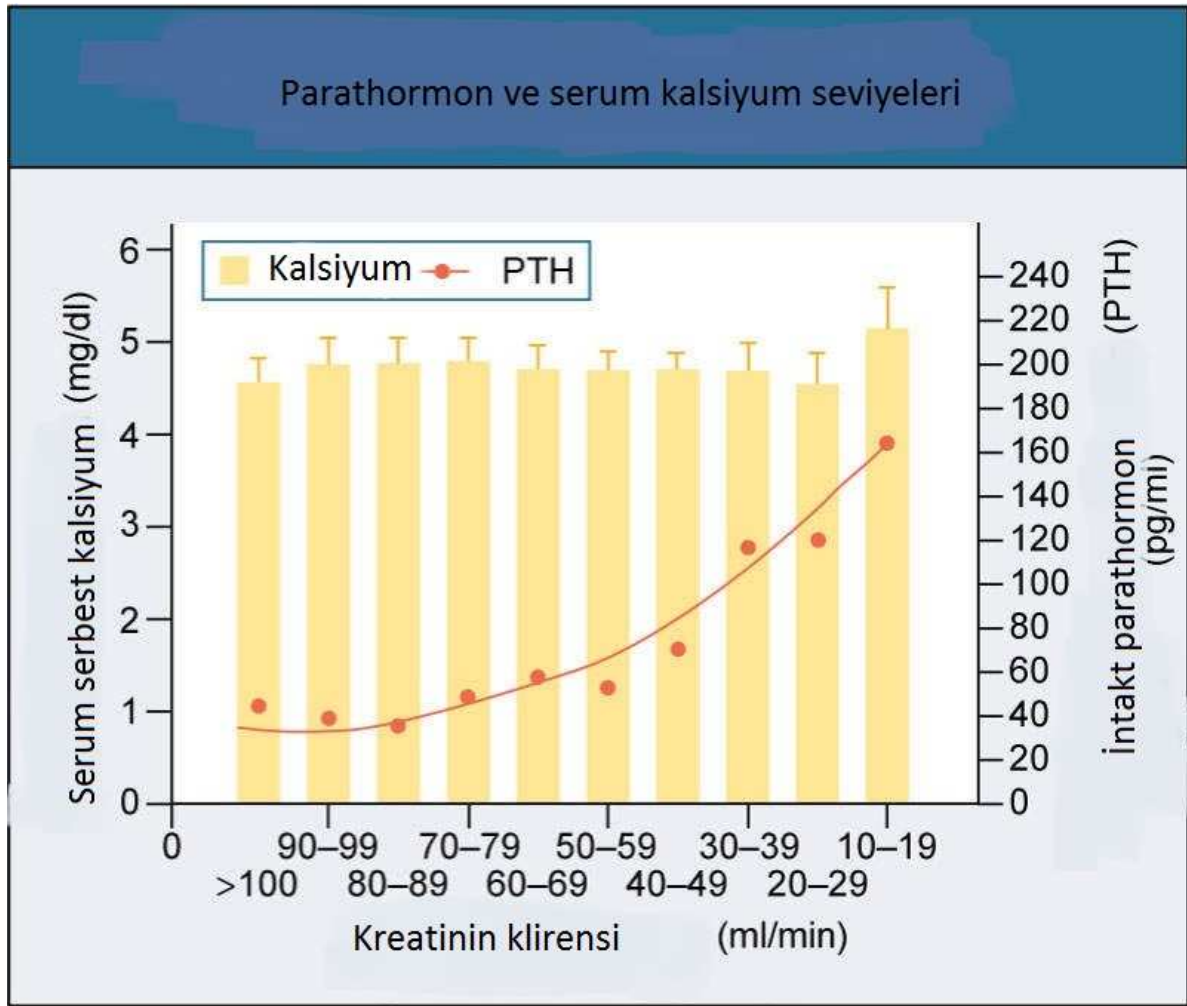
Mineral metabolizma bozukluğu KBH da yaygındır ve bu bozukluklar tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Vitamin D, kalsiyum, fosfor, PTH, magnezyum düzeylerindeki anormallikler hastalığın gelişimde rol oynarlar. Renal osteodistrofi üremik durumla ilişkili faktörlerin yanı sıra biyokimyasal anormalliklerle seyreden kemiğin kompleks bir bozukluğudur. KBH-MKH klinik, biyokimyasal ve görüntüleme anormalliklerini içeren geniş bir tanıdır (1).



Şekil 1: Renal osteodistrofi spektrumu

Osteitis Fibroza: Hiperparatiroidi:

Paratiroid gland hiperplazisi ve kan da paratiroid hormon yükselmesi KBH'nın erken dönemlerinde başlar. Bazı metabolik bozukluklar PTH sekresyonun düzenlenmesini değiştirirler. Total serum kalsiyumu, parathormonun kalsemik etkisine iskelet direncinin gelişmesi, azalmış intestinal kalsiyum absorpsiyonu, böbrekten azalmış 1,25-dihidroksivitamin D üretimi ve fosfat retansiyonun sonucu olarak KBH seyri sürecinde azalma eğilimdedir. Ancak serbest kalsiyum seviyesi çoğu hasta da kompensatuvar hiperparatiroidinin sonucu olarak normal düzey aralığındadır (2). Kalsiyum paratiroid hormonun majör regülatörü olduğu için sürekli hipokalsemi, hiperparatiroidi ve paratiroid glandın büyümesi için majör stimulustur (3).



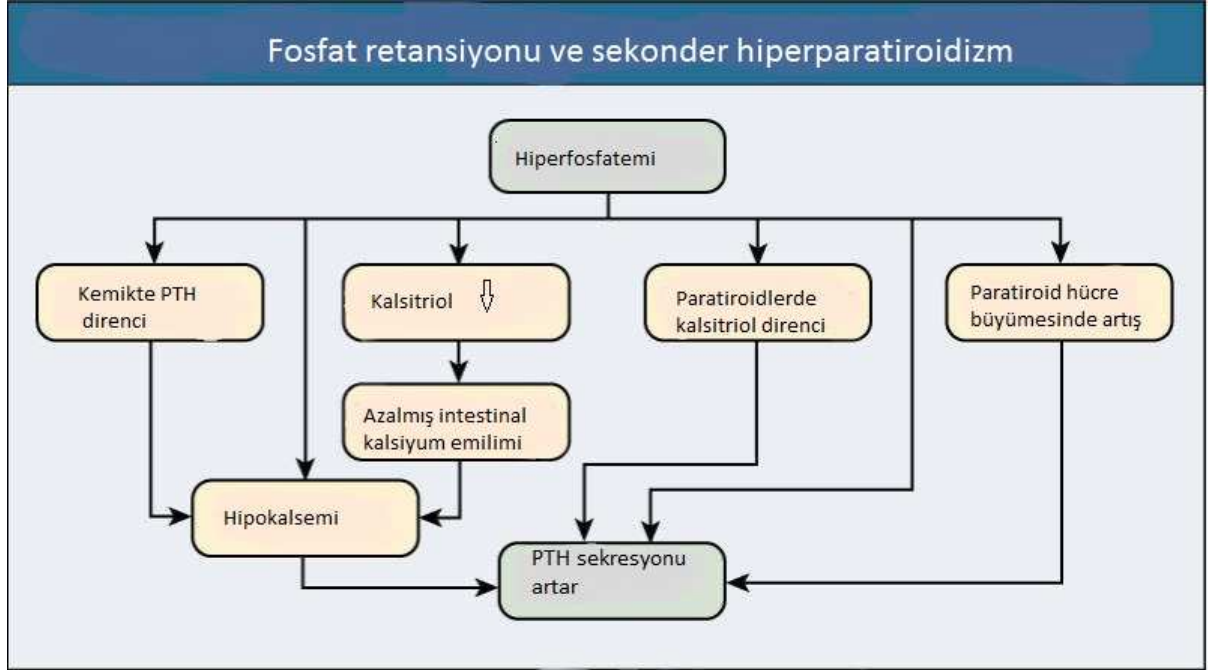
Şekil 2: KBY’de parathormon ve iyonize kalsiyum

KBH ilerledikçe fosfat böbrekler tarafından tutulur. Hiperfosfatemi KBH evre-4’den önce genellikle aşıkâr değildir. Kompansatuvar hiperparatiroidi ve fibroblast growth faktör 23 (FGF-23) de artma fosfatüri ile sonuçlanır ve böylelikle fosfat normal aralıkta kalır (4).

Fosfat retansiyonu:

- 1- Serum serbest kalsiyum düzeyini azaltarak paratiroid hormon salınımı artırabilir.
- 2- Fosfat retansiyonu, böbrek tarafından kalsitriol’ün azalmış üretimine yol açar. Bu ya direkt ya da FGF-23 (1 alfa hidroksilazın aktivitesini azaltır) artan seviyesi ile ilişkilidir. Kalsitriol de azalma PTH gen transkripsiyonunu artırır. Kalsitriol’deki azalma ayrıca intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azaltır ve oluşan hipokalsemi PTH sekresyonunu artırır.
- 3- Hiperfosfatemi paratiroid bezde kalsitriolün etkisine direnç geliştirir. Bu da hiperparatiroidi ile sonuçlanır

- 4- Hiperfosfatemi kemikte paratiroid hormonun etkisine direnç geliştirir.
- 5- Fosfat serum kalsiyumundan bağımsız olarak paratiroid bezde büyümeye yol açabilir (5).



Şekil 3: Sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde fosfat retansiyonunun rolü

FGF-23, paratiroid bezde direkt etkiye sahiptir ve PTH büyümesinde ve sekresyonunda inhibitör etkiye sahiptir. Hiperparatiroidide FGF-23 ün etkisinin kalsitriolü azaltmasına bağlanmıştır (6).

KBH de kalsitriol üretimi:

- 1- Azalmış GFH,
- 2- Azalmış 25 hidroksivitamin D seviyeleri ,
- 3- Fosfat retansiyonu, direkt veya FGF-23 ün artan seviyeleri ile azalmıştır (3).

Azalmış kalsitriol direkt ve indirekt etkiler ile paratiroid hormon üzerinde etki yapabilir.

Direkt olarak:

Azalmış vitamin D reseptörleri: Kalsitriol verilmesi paratiroid bezde vitamin D reseptör miktarını arttırdığı ve böylece paratiroid hormon salınımını azalttığı görülmüştür.

Kalsiyum ilişkili paratiroid hormon regülasyonunun artmış ayarı,

Paratiroid hücre proliferasyonunda artma,

Kalsiyum reseptörlerinin azalmış sunumu,

Paratiroid hormon gen transkripsiyonda artma meydana getirir.

İndirekt olarak:

Azalmış barsak kalsiyum absorpsiyonu,

Paratiroid hormonun kalsemik etkisine iskelet rezistansı meydana getirir (3).

Paratiroid hiperplazisi KBH da erken bir bulgudur. Diyetteki fosforun kısıtlanması ve kalsimimetiklerin kullanılmasıyla önlenabilir (8). Paratiroid kalsiyum reseptörleri kalsiyum tarafından PTH salınımının düzenlenmesi için santral rol oynar. Bu reseptörler üremik hastalarda azalmıştır ve PTH salınımını etkilerler (9).

KLİNİK:

Genellikle spesifik değildir. Bel, kalça, ayak ağrısı sıktır. Kemik deformiteleri ciddi hiperparatiroidide meydana gelebilir. Aksiyal iskelet tutulumu yaygındır. Kifoskolyoz, göğüs duvarı anormallikleri görülebilir.

Vasküler, akciğer, miyokard, periartiküler kalsifikasyonlar görülebilir. Deride pruritus olarak veya kalsiflakside görülebilir (3).

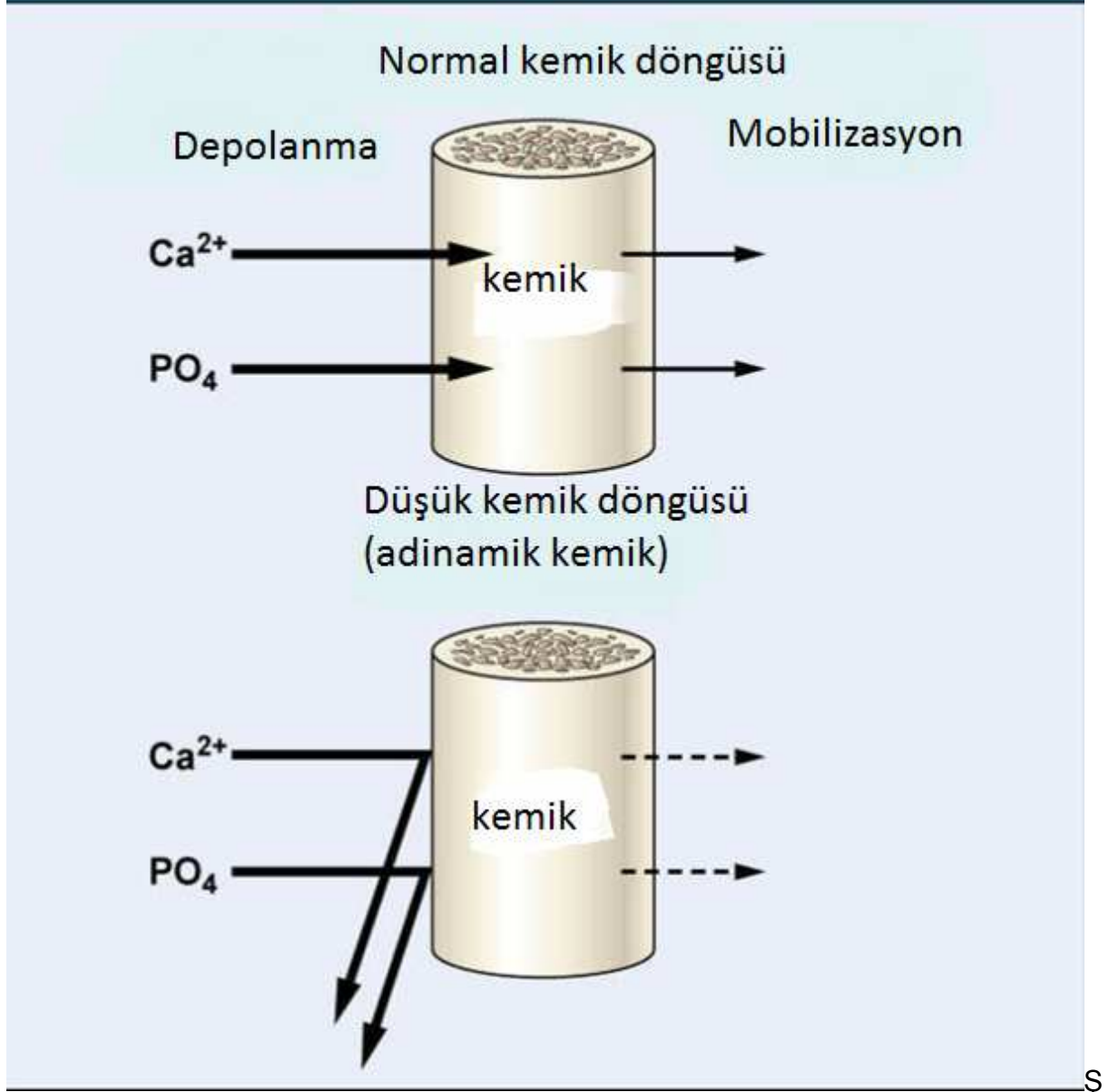
Tanı:

Renal osteodistrofinin tanısında altın standart yöntem kemik biyopsisidir (10). Ancak yaygın olarak kullanılmaz. Biyokimyasal ve radyografik teknikler tanı ve tedaviye yön gösterebilirler (3).

Evre-4 KBH de serum kalsiyum seviyesi düşmeye başlarken fosfor miktarıda artmaya başlar. Diyaliz hastalarında iPTH seviyesinin 600 pg/ml üzerinde olması osteitis fibroza ile ilişkilidir. KBH'lı hastalarda PTH'a iskelet rezistansı vardır. Bu nedenle normal kemik döngüsünü sağlamak için PTH nın yüksek düzeylerine ihtiyaç vardır. KBH da kalsitriolün seviyesi renal osteodistrofinin histolojik lezyonlarını ayırmada yardımcı değildir (3).

Alkalen fosfataz ve osteokalsin seviyesi KBH'lı hastalarda osteoblastik aktivitenin göstergesidir. Tartrate resistant asit fosfataz ve kollajen yıkım ürünleri osteoklastik aktivite belirteçleridir.

Adinamik kemik hastalığında iskelet sistemi dışında kalsifikasyon



ekil 5: Adinamik kemik hastalığında kemik döngüsü

Tanıda altın standart kemik biyopsisidir ve düşük döngü, normal veya yüksek mineralizasyon, düşük kemik volümü ile karakterizedir (3). Spesifik radyolojik bulgusu bulunmamaktadır.

Tedavi:

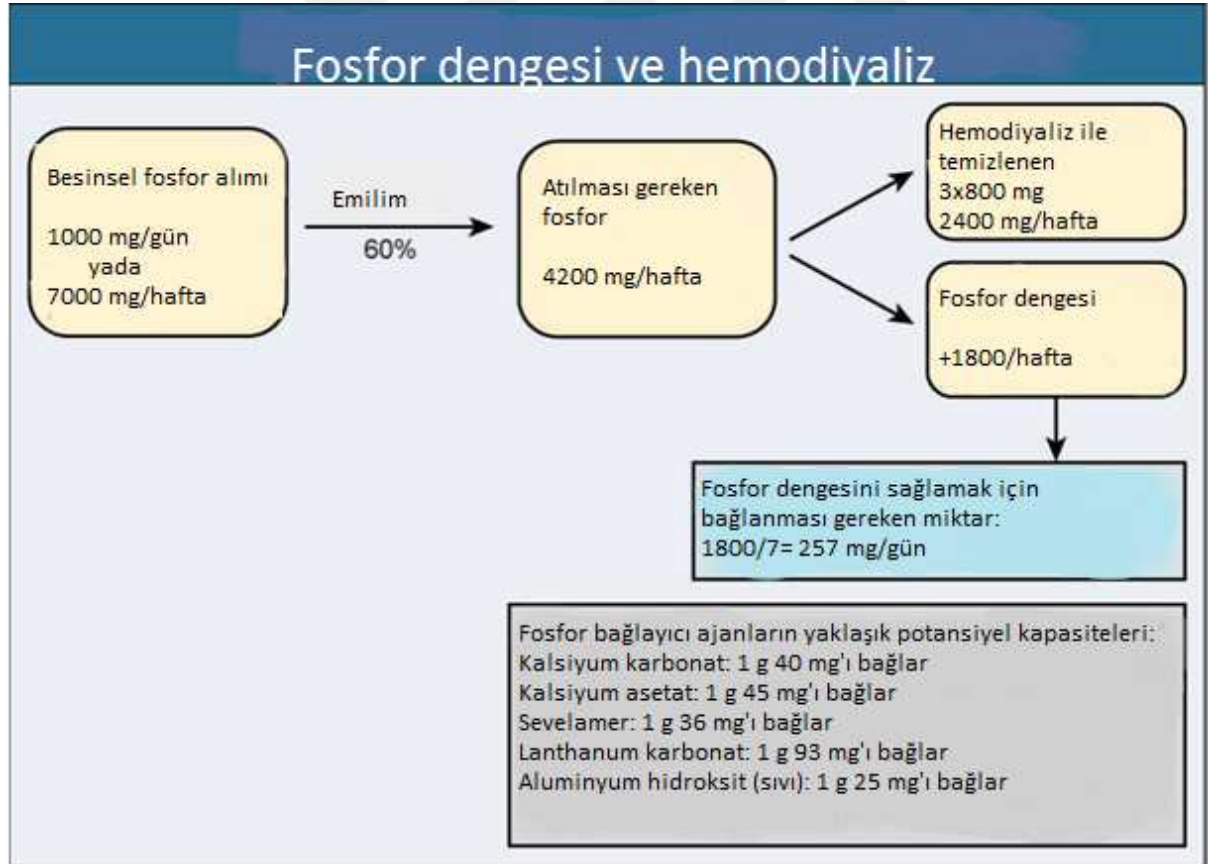
Yüksek döngülü kemik hastalığı:

Hiperparatiroidi için ideal tedavi evre-3 KBH hastalarında başlamalıdır. Hipokalsemi varsa PTH stimüle ettiği için mutlaka tedavi edilmelidir. Hipokalsemi için tedavi yemek aralarında alınan kalsiyum karbonat bileşikleridir.

25-hidroksivitamin-D düzeyi 30 ng/ml altındaysa düzeltilmeli ve hiperparatiroidi ve hipokalsemi devam ederse aktif D vitamini verilmelidir. Diyaliz hastalarında PTH seviyeleri normal limitin 2 ila 9 kat arasında tutulmalıdır (13).

Fosfatın kontrolü sekonder hiperparatiroidide çok önemlidir. Diyetteki fosfor evre 2-3 hastalarında kısıtlanmaya başlanmalıdır. Serum kalsiyum ve kalsitriol seviyesinden bağımsız olarak diyetteki fosfor kısıtlaması PTH sentez, sekresyon ve hücre proliferasyonunu engeller. Günlük protein alımının 0.8 g/kg kısıtlanması malnutrisyon olmaksızın fosfor alımının kısıtlanmasını sağlamaya yeterlidir (3).

Renal fonksiyonlar bozuldukça fosforun diyetle kontrolü zorlaşır. Bu nedenle fosforun bağırsakta emilimini bozan bileşikler geliştirilmiştir.



Şekil 6: Hemodiyaliz hastalarında kullanılan fosfat bağlayıcıları ve fosfat balansı

Aluminyum içeren antiasitler toksisitesinden dolayı kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanılmadığı dönemlerde kısa süreli olarak verilebilir ve dozu günde 40-45 mg/kg geçmemelidir.

Yemeklerle alınan kalsiyum asetat veya kalsiyum karbonat fosforu bağırsakta efektif olarak bağlar. Hiperkalsemi en ciddi yan etkidir. Diyetteki elementer kalsiyum 1500 mg/gün sınırlanması önerilmektedir. Hiperparatiroidi 25 hidroksivitamin D seviyesinin düzeltilmesi ve fosforun kısıtlanmasına rağmen hala yüksek seyrederse yemekler ile alına kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır. Asidozun iskelet sistemine zararlı etkilerinden ötürü mutlaka oral sodyum bikarbonat ile düzeltilmelidir. Bu önlemlere rağmen paratiroid düzeyi 100 pg/ml üzerinde olan hastalara D vitamini verilmelidir (3).

Magnezyum karbonat diyaliz hastalarında diyalizat magnezyumun azaltılmasından sonra başarılı şekilde kullanılmıştır. Kalsiyum karbonatın dozunda yaklaşık %50 kadar azalma meydana getirir. Yan etki olarak diyare görülebilir.

Sevelamer absorbe edilmeyen bir polimerdir. Sevelamer hidroklorid 2.4-4.8 gram günlük dozlarıyla hiperkalsemi yapmaksızın fosforu bağlayabilir. Sevelamer ayrıca LDL kolesterol seviyesinde azalma meydana getirebilir. Sevelamer vasküler kalsifikasyondaki hızlanmayı yavaşlattığı görülmüştür. Sevelamer karbonat, sevelamer hidrokloridin metabolik asidoz yapmasından ötürü onun yerine kullanılmaya başlanmıştır (3).

Lanthanum karbonat etkili olarak fosforu bağlar. Önemli bir toksisitesi görülmemiştir ancak kemik ve karaciğerde biriktiği görülmüştür (14).

Kalsitriol, al fakalsidol, doxerkalsiferol, parikalsitol sekonder hiperparatiroidinin kontrolünde etkindirler. PTH seviyesinin yükseldiği ve ciddi nodüler hiperplazili büyümüş glandı olan hastalarda, D vitamin metabolitlerinin etkinliği vitamin D reseptörlerinin seviyesi böyle dokularda düşük olduğu için sınırlıdır. Bu nedenle D vitamini ile tedaviye erken evrelerde hiperkalsemiye dikkat ederek başlamak gerekebilir (3). Diyalizden önce vitamin D tedavisiyle ilgili bir sorun parathormonun aşırı süpresyonunun dinamik kemik hastalığı riskini arttırmasıdır. KBH ve HD hastalarında aktif vitamin D tedavisi ile yaşam süresi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (15).

Cinacalset paratiroid bezdeki kalsiyum duyarlı reseptörleri hedefler ve kalsiyuma sensitivitesini artırır ve paratiroid hormonda düşme meydana getirir. Cinacalset belirgin hiperkalsemili ve hiperfosfatemili hastalarda diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir. Diyalizde olmayan KBH lı hastalarda önemli fosfat retansiyonu nedeniyle önerilmemiştir (16).

Hiperparatiroidi ile inatçı hiperfosfatemi, hiperkalsemi, metastatik kalsifikasyonlar, kalsitriole ve kalsiyuma cevapsızlık ve ciddi kaşıntı varlığında paratiroidektomi yapılır. En yaygın yöntemler paratiroidin subtotal çıkarılması ve önkola paratiroid dokunun tekrar yerleştirilmesiyle paratiroidin total çıkarılmasıdır (3).

Düşük döngülü kemik hastalığı:

Ana tedavi yaklaşımı PTH aşırı derece baskılamadan kemik döngüsünü devam ettirmektir. Bunun için diyalizat kalsiyumunun 1.25 mmol/l olması, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların azaltılması veya kesilmesi, aktif vitamin D tedavisinin azaltılması veya kesilmesini içerir. Yüksek doz kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı alınması hem düşük kemik döngüsü ile hem de artmış aortik kalsifikasyon ile ilişkilidir (17). Ayrıca diyabet kontrolü, periton diyalizinde hemodiyalize geçme, total paratiroidektomiden sonra recombinant PTH verme düşünülebilir ancak bu sistematik olarak çalışılmamıştır (18). Dinamik kemik hastalığında çoğu hasta tedaviye refrakterdir.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA OSTEOPOROZ

Osteoporoz düşük, normal ve yüksek kemik döngüsü ile ilişkilidir. KBH lı çoğu hasta anormal mineralizasyon ve artmış osteoide sahiptir ki bu da osteoporoz için atipiktir. İlerlemiş KBH da kemik döngüsü belirteçleri ve DEXA, KBH-KMD ile klasik osteoporozun ayırıcı tanısında kullanılamaz. Düşük kemik mineral dansitesi KBH-MKH lı yüksek döngülü hastalarda bulunabilir. Kemik mineral dansitesi KBH hastalarında fraktür riskini göstermez. Osteoporozu ve diğer KBH ile ilgili diğer kemik bulguları sadece kemik biyopsisi ayırır. KBH evre1-3 hastalarında bifosfanatlar kullanılırken, evre3-5 hastalarında bu tedavi kullanılmaz.

Dinamik kemik hastalıklı KBH lı hastalarda bifosfanatlar osteoklast paralizisini agreve eder. Sekonder hiperparatroidili hastalarda bifosfanatlar PTH sekresyonunu artırır (3).

Son dönem böbrek yetmezliği kardiyovasküler değişimlerin gelişmesiyle sonuçlanır. Kardiyak ve vasküler remodeling hemodinamik sonuçlara sahiptir ve hastalığın süresi ile kötüleşen humoral bir bozukluktur (19). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, büyük arterlerdeki aterosklerotik lezyonların varlığının son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortalitede önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.(20) Büyük arter hastalığının ters etkileri arteriyel sertlik ve aterosklerosisin varlığı gibi iki mekanizmayla ilişkilidir (22). Bu değişimlerin oluşumu endotel fonksiyonun zayıflaması ile başlatılır. Mevcut durum son dönem böbrek yetmezlikli hastalar da kolay olarak meydana gelir. Aterosklerotik plakların varlığı arteriel stenoz ile sonuçlanır ve stenozda distal meydana gelen iskemi veya infarktüsden sorumludur (19). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda elastik aort membranının kalsifikasyonu ve yükselmiş kalsiyum seviyeleri rapor edilmiştir (22). Kalsifikasyonlar büyük elastik arterlerin (aort ve karotis arter) sertliğini artırır (23.) Kalp dokularında kalsifikasyonlar SDBH hastalarda yaygın bir fenomendir (24). Aortik valvüler kalsifikasyon koroner arterlerdeki aterosklerozun bir belirtisidir (25). Vasküler ve kardiyak kalsifikasyonun patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Anormal fosfor ve kalsiyum seviyeleri ile karakterize olmuş metabolik bozukluklar major bir rol oynar (19). Kalsifikasyon oluşumuna yol açan diğer faktörler de (üremik toksin gibi) göz önüne alınmalıdır (22). Kalsifikasyon damar duvar düz kas hücrelerinin katıldığı aktif bir süreçtir (26). Aort kapak hastalığı ve koroner damarlardaki aterosklerotik lezyonlar arasında ilişkiyi gösteren raporlar mevcuttur ancak böyle bir ilişki mitral kapak hastalıklı hastalarda görülmemiştir (27). SDBH lı hastalarda koroner arter kalsifikasyonun patogenesinde inflamatuvar statusun önemli bir rolü CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin varlığını gösteren raporlar tarafından belirtilmiştir. Büyük arterlerin azalmış elastik özellikleri aterosklerozun patogenesisine katkıda bulunur. Mitral kapak kalsifikasyonu SDBH için spesifiktir (19).

Vasküler Kalsifikasyonun patofizyolojisi:

Vasküler kalsifikasyon tunica medianın kalsifikasyonu ile ya da neointimal kalsifikasyon ile aterosklerozun progresyonu süresince gösterilmiş bir süreçtir. İntimal ve medial kalsifikasyon benzerliklere sahipken, onların ortak bir patogenezi paylaştığı net değildir. Her iki durumda kronik böbrek hastalığıyla stimüle edilir (28). Primer medial kalsifikasyon diyabet, yaşlanma ve KBH ile ilişkilidir. KBH de medial kalsifikasyonun kalsiyum ve fosfor çarpımının direkt bir sonucu olarak meydana gelen

pasif bir proses olduğu düşünölmüştü (29). Ancak vasküler kalsifikasyonun ekstrasellöler matriksi mineralize eden ve osteoblast benzeri hücreleri sekrete eden aktif bir süreçdir (28). Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde meydana gelebilir. Koroner kalsifikasyonun büyüklüğü diyalizin uzun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, diyabet ve yükselmiş kalsiyum ve fosfor düzeyi ile daha belirgindir (30). Koroner kalsifikasyon aterosklerotik olmaya eğilimlidir. Vasküler kalsifikasyonun kemik oluşumuna benzer ekstrasellöler matriksi mineralize eden osteoblastik fenotipe neointimal hücrelerin farklılaşmasından dolayı olduğu gösterilmiştir (28). Osteoblastlar, düz kas miyositleri, adipozidler, fibroblast ve kondrositlerin tümü yaygın mezenkimal progenitor stem hücreleri paylaşır. Osteogenik köken boyunca farklılaşma bone morfojenik proteinleri (BMP) içeren önemli faktörü gerektirir (31). BMP TGF- β ailesine aittir ve spesifik tip2 reseptörlerine bağlanarak sinyal üretimini başlatır ve tip 1 reseptörleri aktive eder. Bu da düzenleyici Smad transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu yoluyla gen transkripsiyonunu etkiler (28).

BMP nin indüklediği osteogenesis spesifik transkripsiyon faktörlerini (Runx2-Osx-Msx1/2 gibi) gerektirir. Bu yüzden osteogenik gelişim ve kemik oluşumu büyüme faktörleri ve transkripsiyon faktörlerinin koordineli etkileri ile sıkıca regüle edilir (28). Kalsifik damar duvarında yoğunlaşmış bu transkripsiyon faktörleri, vasküler kalsifikasyonun sıkı olarak regüle edildiği ve osteoblastik bir süreç olduğu teorisine yol açmıştır (28). Kondrojenik transkripsiyon faktör Sox9 ile birlikte MSX2 ve Runx2 nin ekspresyonu kalsifik aterosklerotik örneklerde belirtilmiştir. Matrix Gla protein (MGP) ve osteoprotegerin gibi diğer kemik düzenleyici proteinler kalsifiye olmuş damarlarda azalmıştır (32). Kemik matriks proteinlerinin birikimi KBY ile ilişkili medial kalsifikasyonda belirtilmiştir (33). Mevcut bulgular vasküler kalsifikasyonun osteogenesis ve kemik oluşumunu stimüle eden aktif bir süreç olduğunu destekler (28).

Vasküler düz kas hücreleri normalde vasküler tonusu regüle eder ancak çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve ekstrasellöler matriksin bazı komponentleri, vasküler düz kas hücrelerinin ekstrasellöler matriks üretimini artırır (34). Aterosklerotik bireylerdeki vasküler düz kas hücrelerinin Runx2, osteopontin ve alkalen fosfatazı arttırdığı gösterildi (35). Üremik serumun, vasküler düz kas hücrelerini inorganik fosfattan bağımsız olarak indüklediği görölmüştür (28)

Kemik metabolizması ve vasküler kalsifikasyon:

MGP: K vitaminine bağılı bir proteindir. Karboksiglutamik asit rezidülerinin üretimi ile sonuçlanan glutamik asitin gama karboksilasyonu için K vitamini gerekir. Gla rezidüleri kalsiyuma bağlanır ve hidroksiapatit presipitasyonunu inhibe ettiğı görülür (36). MPG nin aşırı üretimi kartilaj mineralizasyonunu bloke eder ve endokondral ossifikasyonu inhibe eder (37). MGP deki eksiklik arteriyel rüptür ve aşırı büyük arterial kalsifikasyon gelişimine yol açar (38).

Osteoprotegerin (OPG):

Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunu inhibe eder, RANK/RANK ligand/OPG aksının bir parçasıdır. OPG eksikliği ciddi osteoporoz gelişimine ve büyük vasküler kalsifikasyona yol açar (39). OPG eksikliği RANKL ın yükselmesine yol açar. RANKL damarlarda normal olarak eksprese edilmemesine rağmen, onun ekspresyonu osteoprotegerinin eksik olduğu damarlarda ve kalsifik aortik stenozlu aort kapaklarında artmıştır (40). Renal osteodistrofi ve vasküler kalsifikasyonda OPG'nin rolü net belli değildir (28).

Vitamin D:

Yüksek doz vitamin D arteriyel kalsifikasyona neden olur (41). 1,25-OH-vitamin D3 osteoblastik hücrelerde RANKL'ın stimölasyonu yoluyla osteoklast farklılaşmasını arttırtığı görüldü (42).

Fetuin-A:

Fetuinin hidroksiapatit çökmesini invitro inhibe ettiğı görülmüştür. Fetuinin konsantrasyonu na bağılı olarak osteogenesi stimüle veya inhibe eder (43). Hemodiyaliz hastalarında fetuin A seviyesinde azalma kardiyovasküler mortalitenin artmış riski ve hidroksiapatit çökmesinin artmasıyla ilişkilidir (44). Fetuindeki bu azalmanın, negatif akut faz reaktanı olduğundan dolayı kısmen inflamasyondan dolayıdır (45). Sekonder hiperparatiroidiyi kontrol etmek için verilen kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıları ve D vitamin analogları fetuin mineral kompleksi içerisinde artmış kalsiyum fosfat birleşmesi vasıtasıyla fetuin A seviyesini azaltabilir (28).

BMP-7:

Erişkinlerde toplayıcı tübüluslarda exprese olan renal, iskelet ve retinal gelişme için kritik olan belirteçlerdir. Akut renal iskemi ve diabetik nefropatide BMP-7 ekspresyonu azalır (46). KBH ve renal osteodistrofide BMP-7 ile tedavi hem düşük hem de yüksek turnoverlı durumlarda osteoblast fonksiyonunu ve kemik turnoverını düzeltir (47). BMP-7 fosforun dağılım volümünü artırır, buda serum fosforunda bir azalma ile sonuçlanır. BMP-7 vasküler kalsifikasyonun önlenmesi, düşük turnoverlı osteopeninin tedavisi için yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

FGF-23:

Fosfat hemostazı vasküler kalsifikasyonun santral bir belirteci olduğu görüldüğü için onun regülasyonu nu anlama önemlidir (28). FGF-23 fosfotürik bir hormondur ve renal 1 alfa hidroksilazı inhibe eder (48). FGF-23 KBH da yükselmiştir. FGF-23 yükselmesi osteosid sekresyonuna ve azalmış klirens sekonder olabilir (49). FGF-23 ile ilişkili vasküler kalsifikasyon düşük fosfor alımı ile önlenabilir. FGF-23 seviyeleri hemodiyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir belirtisidir. Bu da vasküler kalsifikasyonda fosfat yolunun belirteci olarak muhtemel rolünü yansıtır (50).

Vasküler kalsifikasyonun büyüklüğü KBH lı hastalarda yüksek serum fosfor ile ilişkide olduğu gösterilmiştir (30). Hiperfosfatemi son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler risk için geleneksel olmayan risk faktörleri arasındadır. Kalsiyum fosfat birikimi, çoğunlukla apatit formunda kan damarlarında, miyokarda, kardiyak kapaklarda meydana gelir ve vasküler kalsifikasyonun ana özelliğidir (51). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda arteriyel medial kalsifikasyon çok belirgindir (52). Kalp kapaklarında kalsifikasyon aortik kapak stenozun belirgin bir özelliğidir (53). Vasküler kalsifikasyon hem nativ hemde prostetik kapak yetersizliğine yol açabilir (54). Vasküler kalsifikasyon kalsifik üremik arteriolopatiden sorumludur ve bu durum yüksek mortalite ile ilişkilidir (55). Kalsiyum fosfat birikiminin güçlü bir inhibitörü ENPP1 (pyrophosphate) nin genetik eksikliğinin arteriyel kalsifikasyona, fibrozise, prematür ölümlere yol açtığı görülmüştür (56). SDBY de fosfor düzeyinin 6,5 mg/dl nin üzerine çıkması ölüm riskinde dramatik bir artış meydana getirir (57). 1.4 mM fosfat içeren ortamda kültüre edilmiş insan düz kas hücrelerinde kalsifikasyon meydana gelmezken, fosfat miktarının yükseltilmesinin kalsifikasyonu arttırdığı görülmüştür (51). Hücre içine fosfat transportu primer olarak sodyum bağımlı fosfat ko-transportları aracılığıyla olmaktadır. Üç tip transport molekülü mevcuttur. Tip 1-2

böbrekte ve intestinal epitelde bulunur ve fosfor hemostazı için çok önemlidirler. Tip3 sodyum bağımlı fosfor ko-transporturlar, Pit-1 ve Pit-2, böbrekte, karaciger, akciğer, beyin, osteoblast, kondrosit ve düz kas hücrelerinde bulunur (58,59). Sodyum bağımlı fosfor ko-transportunun inhibitörü (phosphonoformic acid) ile vasküler düz kas hücrelerinin tedavisi düz kas hücrelerinin osteokondrojenik fenotipinde, kalsifikasyonda ve fosfat alımında inhibisyona neden olabilir. Bu sonuçlar fosfat transport aktivitesinin insan düz kas hücrelerinde osteokondrojenik geçişin yanı sıra minerilizasyon içinde gerekli olduğunu destekledi (60). Pit-1 vasıtasıyla fosfat transportu biomineralizasyon için gereklidir. Vasküler kalsifikasyonu indükledikleri görülen birkaç faktör düz kas hücrelerinde Pit-1 indüklerler (51)

KBH da pozitif fosfat balansının tedavisi kardiovasküler mortalitenin yüksek oranlarını azaltmak için gerekli olabilir. Vasküler kalsifikasyonlu çoğu vakada santral mekanizma anormal kemik metabolizmasıdır.

KBY-MKH'nin tanısı arteriyel, valvüler ve miyokardiyal kalsifikasyonu içeren ekstraosseoz kalsifikasyonun tanınmasını içerir. Kalsifikasyonun prevalansı böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla ilerleyici olarak artar. Kardiyovasküler kalsifikasyon kardiyovasküler olayları ve ölümü arttıran klinik sonuçlarla ilişkilidir. Vasküler kalsifikasyon arterlerin hem medial hem de intimal kalsifikasyonu olarak görülür. Genel populasyonda arterosklerotik plak kalsifikasyonu miyokard enfarktüsü, semptomatik anjine pektoris ve inme ile ilişkilidir (61). Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olur. Bu da nabız basıncı ve damar direncinde artma ile ilişkilidir. Mevcut durum sol ventrikül hipertrofisine, disfonksiyonuna ve yetmezliğine neden olur (13). Kalp kapaklarının artmış kalsifikasyonu endokardite ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Kardiyovasküler kalsifikasyon ilerleyicidir ve onların büyüklüğü ve ciddiyeti KBH li hastalarda en yüksektir. KBH nın erken dönemlerindeki hastalarda bile artmış kardiyovasküler kalsifikasyonun prevalansı görülür. KBH lı hastaların önemli bir yüzdesi vasküler kalsifikasyondan dolayı kardiyovasküler olayların riskini taşımaktadır.

Vasküler kalsifikasyon tanı metodları:

KBH-MKH lı hastalarda kardiyovasküler kalsifikasyonun tanınmasında CT bazlı tekniklerin kullanılmasını çoğu çalışma rapor etti. Kardiyovasküler kalsifikasyon tanısı için en sensitif metodlar EBCT ve MSCT dir. Bir çalışmada koroner arter

kalsifikasyonu tanısında çeşitli görüntüleme testleri ve fonksiyonel/hemodinamik ölçümler ile EBCT nin sensitivitesi ve spesifitesi karşılaştırılmıştır. Nabız basıncı ve koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmazken, direkt grafi ile tespit edilen abdominal aorta kalsifikasyonu ve koroner arter kalsifikasyonu arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. Ekokardiyografi ile tespit edilen valvüler kalsifikasyon koroner arter kalsifikasyonun bir diğer önemli belirteçidir (62). Lateral grafi vasküler kalsifikasyonun tanınmasında, ECHO'da valvüler kalsifikasyonun tanınmasında altın standart olan CT baz lı tekniklere iyi birer alternatiftirler (13).

Vasküler kalsifikasyon, yüksek doz fosfor bağlayıcı alması gereken hiperfosfatemili hastalarda, transplant bekleme listesindeki hastalarda ve takip eden hekim tarafından vasküler kalsifikasyonun varlığının alınan tedavi kararına etki edebileceğini düşündüğü durumlarda değerlendirilmelidir.

Vasküler ve valvüler kalsifikasyonu içeren 4000'den fazla hastanın katıldığı 25 yayının değerlendirilmesinde koroner arter kalsifikasyonu diyaliz hastalarının %51-93 de saptandı. Valvüler kalsifikasyon evre 5 KHB hastaların %20-47 sinde saptandı (13). Valvüler kalsifikasyon (Aort-mitral) Atherosklerozun Multi-Ethnic çalışmasında KBH evre3-5 li 653 hastada %20-25 oranında görülmüştü (63). Diyaliz hastalarında valvüler kalsifikasyon çok yaygındır. Bir yayında diyaliz hastalarında valvüler kalsifikasyonun varlığının %32 olduğu görülmüştür (64). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında KBH lı hastalarda kardiyovasküler kalsifikasyonun progresyonunun artmış olduğu görülmüştür (13). Yaş, ciddi ve progresif kalsifikasyonun için en önemli risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda diyabet, diyalizde geçen süre, erkek cinsiyet, yüksek parathormon ve alkalen fosfataz, C-reaktif protein seviyesi, kalsiyum alımı, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı vasküler kalsifikasyon ile ilişkiliyken ancak bu faktörler kesin olarak tanımlanmamıştır. KBH lı hastalarda kemik sonuçları ve kardiyovasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi yeteri kadar rapor etmiş çalışma bulunmamaktadır (13).

Vasküler ve valvüler kalsifikasyonlu hastaların yönetimi:

Kardiyovasküler kalsifikasyonun gelişimi ve progresyonu tedavi ile etkilenebilir (13). Vasküler kalsifikasyonun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisi ve patogenesinde KBH-MKH'nın arteroskleroz ile ilişkisi olduğu için hem KBH-MKH hem de arterosklerozu modifiye etmek ve değerlendirmek uygundur.

Vasküler kalsifikasyonun progresyonu fosfor bağlayıcılar ile değişebilir. Sevelamer-HCL kullanımı kalsifikasyon progresyonunu azaltır (65). Farklı vitamin D analogları ile PTH düşürme kalsifikasyonu azaltır (66-68). Deneysel çalışmalarda kalsimimetiklerin kalsifikasyon üzerine nötral veya protektif olduğu görülmüştür. D vitaminin ise doz bağımlı olarak kalsifikasyona etki ettiği saptanmıştır (69-71).

Osteoporoz genel olarak düşük kemik mineral dansitometre bulgusu ile tanınır. Hem idiopatik osteoporoz hem de renal osteodistrofi artmış kemik fragilitesine ve fraktürlere yol açar. Ancak bu bozukluklar farklı patofizyolojik özelliklere sahiptirler. Patofizyolojileri ve tanısal farklılıkları göz önüne alındığında erişkinlerde osteoporoz tanısı KBH evre 1-3 hastaları için uygun olup KBH evre 4-5 olan hastalar düşük kemik mineral dansiteli KBY-MKH sahip olarak belirtilirler (13). Evre 3-5 KBH Iı ve KBH-MKH nın kanıtları ile KMD testinin rutin kullanımı genel populasyon da ki gibi kırık riskini belirtmediği için rutin olarak yapılmaz. Evre 4-5 KBH Iı hastalarda kalça ve radiusun kemik mineral dansiteleri genellikle genel populasyonun kemik mineral dansitopenisinden düşüktür. Lumbal omurganın kemik mineral dansitopenisi genel populusyondakine benzerdir. Evre 3-5 KBH hastalarda kemik mineral dansitesi renal osteodistrofilerin tipleri arasında ayırım yapamaz (13). Parathormon kemik fizyolojisini etkileyen önemli bir faktördür. Alkalen fosfataz da osteoblastik aktiviteyi yansıtır. ALP ve PTH klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Renal osteodistrofi kompleks bir bozukluktur ve biyokimyasal yöntemler altta yatan kemik histolojisini yeterli olarak tahmin edemez. Bu yüzden renal osteodistrofide tanı için altın standart kemik biyopsisidir. Hem kortikal hemde cancellous kemik volumleri osteoporozda azalmasına rağmen, yüksek parathormonlu diyaliz hastalarında kortikal kemik volumü azalmışken cancellous volum artmıştır (72). Düşük trabeküler kemik turnoveri koroner arter kalsifikasyonu gelişimi ile ilişkilidir. Kemik döngüsünde iyileşme hem yüksek hem de düşük döngülü kemik hastalıklarında düşük koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkilidir (73).

Spinal (omurga) kemik mineral dansitesi kemikte anatomik anormallikler varsa, aşırı osteofit formasyonu varsa, aortik kalsifikasyon varsa yanıltıcı sonuç verebilir. Kalça kemik mineral dansitesi ölçümünde pozisyonel hata olasılığı mevcuttur. KBH'li hastalarda DEXA nın kötü performansının bir nedeni de absorpsiyometre tarafından ölçülemeyen kötü kemik kalitesinin varlığıdır. Ön kol kemik mineral dansitometresi

bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında fraktür riskini tahmin etmede en sensitif yer olduğu belirtilmiştir (13).

Kemik mineral dansitesi ölçümü:

Kemik mineral dansitesi ölçümü için noninvaziv teknikler DEXA ve CT dir.

İskelet kortikal ve trabeküler kemikten oluşmuştur. Trabeküler kemik çok gözeneklidir, dokunun yüzde %20 sini kemik geri kalanını ise ilik ve yağ oluşturur. DEXA kortikal ve trabeküler kemik arasında ayırım yapamaz. Bazı yerlerde trabeküler kemik oranı fazladır. Ön kol kortikal kemiktir. Vertebra %42 trabeküler kemikken, proksimal femur %25 trabeküler kemikdir. Femur boynu ise %80 kortikaldir. Bu ayırımlar KBY-MKH lı hastalarda kemik döngüsü kortikal kemik ile karşılaştırıldığında trabeküler kemikte farklı olduğu için önemlidir. Düşük kemik mineral dansitesi yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir (13).

MATERYAL- METOT

Çalışmamıza Ekim 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında hastanemizde rutin hemodiyaliz programında olan toplam 52 hasta katılmıştır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini belirten imzalanmış ayrıntılı onam formu alındı.

Hastaların demografik özellikleri kaydedildi.

Tüm hastalardan ayrıntılı klinik anamnez alındı. Bilinen kardiyovasküler risk faktörleri, hipertansiyon ve lipid bozuklukları, DM, sigara öyküsü, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, sürekli kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Hemodiyaliz tedavisine başlamalarından beri geçen süre ay olarak belirtildi.

Tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı Korotkov metodu ile ölçüldü.

Laboratuvar parametreleri olarak tüm hastalarda üre(BUN), kreatinin(kr), kalsiyum(Ca), fosfor(P), alkale fosfat(ALP), albumin, hemoglobin(Hb), C reaktif protein(CRP), ferritin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kolesterol, trigliserid(TG), yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), bikarbonat(HCO₃), Parathormon (PTH) düzeyleri ölçüldü. Kalsiyum ölçümleri albumin değerine göre düzeltilmiş şekilde kaydedildi. Bu ölçümler ARCHİTECT C-8000 (ABBOTT) cihazı ile yapıldı. Parathormon (PTH) ölçümü COBAS e 411 (ROCHE) cihazı ile yapıldı. Hemoglobin ölçümü Cell Dyn-3700 (ABBOTT) cihazı ile yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) kilo(kg)/boy(cm)² formülüne göre hesaplandı. Hastaların VKİ diyaliz arası gündeki ölçümlere göre hesaplandı.

Hastaların transtorasik iki boyutlu (2-D), M-mod ve renkli akım Doppler ölçümleri ACUSON Sequoia™ C512 markalı ekokardiyografi cihazı (Siemens, Mountain View, Atlanta, USA) ile 4 Mhz. transdüser kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hastaların diyalize girmediği günde, klinik verilerini bilmeyen aynı kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı.

M-mode ile şu parametreler ölçüldü:

Sol ventrikül end sistolik çap (LVESd-cm)

Sol ventrikül end diyastolik çap(LVEDd-cm)

İnterventriküler septum end diyastolik çap(IVSDd-cm)

Sol ventrikül posterior duvar end diyastolik kalınlık (PWDd-cm)

Sol atrium end diyastolik çap (LAEDd-cm)

İnen aortanın maksimum çapı (Aomax), (aortik annulustan 3 cm aşağı mesafede)

İnen aortanın minimum çapı (Aomin), (aortik annulustan 3 cm aşağı mesafede)

Teicholz metodu ile şu parametreler saptandı:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF-%)

Sol ventrikül fraksiyonel kısalma (LVFS-%)

Sol ventrikül end diyastolik volüm (EDV-ml)

Sol ventrikül strok volüm (SV-ml)

Aortik sertlik indeksi(AS) şu formül ile hesaplanacak:

$$AS=\log (SKB/DKB)/(Aomax-Aomin)/Aomin$$

Transvers parasternal projeksiyon ile şu parametreler saptanacak:

Aort kapak alanı (AVA-cm²)

Mitral kapak alanı(MVA-cm²)

Ayrıca aortik semilunar ve mitral kapak kalsifikasyonu değerlendirildi (19) ve hastalar her iki kalp kapakçığı için kalsifikasyon olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldı.

Hastaların kemik mineral dansitometre ölçümleri lumbal vertebra, ön kol ve femur bölgelerinden dual enerji X- ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile (Hologic QDR 4500, Hologic, Inc, Wallham, Mass, USA) cihazı kullanılarak yapıldı. Bu teknikte kemiğin birim alanı başına düşen kemik dansitesi gram/cm² olarak ifade edildi. Femoral, lumbal vertebra ve distal radius mutlak KMD değerleri, Z ve T skorları kaydedildi. Distal radius kemik yoğunluğu ölçümü arteriovenöz fistülün olmadığı koldan yapıldı. Femoral ve vertebral ölçümler ile trabeküler kemik, radius ölçümü ile

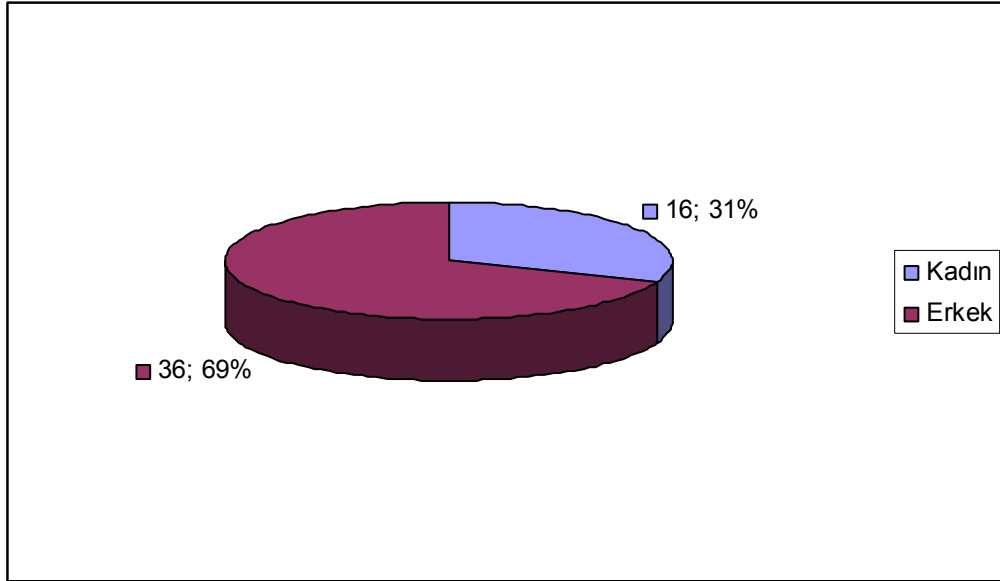
kortikal kemik yoğunlukları değerlendirildi. Ölçümler T skoruna göre aynı cins genç yaş popülasyonuna göre standart deviasyon göre değerlendirildi; DSÖ kriterlerine göre bu skor 0.1 ile -1.0 arası normal, -1.0 ile -2.5 arası osteopeni, -2.5'den daha düşük değerler ise osteoporoz lehine yorumlandı. Z skoru aynı cins ve aynı yaş popülasyonuna göre değerlendirme yapılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket program kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler, ki-kare testi, Kruskal Wallis testi ve T testi kullanıldı. Korelasyon analizleri yapılarak korelasyon katsayısı hesaplandı. P değeri 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamıza 16 kadın (%30.8), 36 erkek (%69.2) olmak üzere 52 hasta katılmıştır.



Şekil 7: Hastalarımızın cinsiyet dağılımı

Hastaların yaş ortalaması 56.69 ± 13.96 (31-86) idi. Kadınlarda yaş ortalaması 56.38 ± 11.78 (39-86) idi, erkeklerde 56.83 ± 14.98 (31-82) arasındaydı. Hastaların ortalama diyaliz süresi 91.90 ± 77.18 (12- 276) aydı. Hastaların 13 ünde (%25) DM tanısı vardı. Hastaların ortalama VKİ 24.45 ± 4.51 (18-43.2) idi.

Ortalama kan basıncı 128/75 mmHg bulundu.

Hastalar haftada 3 gün, 4 saat rutin hemodiyaliz programındaydı. Hastaların ortalama kt/v değeri 1.42 ± 0.26 arasındaydı. Hastalar kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerine göre kalsitriol ve fosfor bağlayıcı tedaviler almaktaydı.

Hastalarımızın ortalama fosfor değeri 4.98 ± 1.34 mg/dl (2.5-8.2) idi. Ortalama kalsiyum değeri 9.17 ± 0.60 mg/dl (8.10-10.7) idi. Ortalama PTH değeri 290.97 ± 258.05 pg/ml (1.20-1385) idi. Ortalama ALP değeri 121.39 ± 78.92 U/L (45-533) idi. Ortalama albumin değeri 3.64 ± 0.35 g/dl (2.70-4.40) idi. Ortalama CRP değeri 7.83 ± 7.39 mg/L (0.3-37) idi. Ortalama kolesterol değeri 164.69 ± 52.50 (mg/dl) (81-399) idi.

	Ortalama		Ortalama
BUN (mg/dl)	68.51±16.30	LDL (mg/dl)	85.67±27.94
Kreatinin(mg/dl)	9.00±2.71	Kolesterol (mg/dl)	164.69±52.50
Kalsiyum(mg/dl)	9.17±0.60	Trigliserid(mg/dl)	240.42±194.06
Fosfor(mg/dl)	4.98±1.34	HDL(mg/dl)	32.57±7.11
PTH(pg/ml)	290.97±258.05	Bikarbonat (mmol/L)	22.12±1.75
CaxP(mg/dl)	46.23±12.07	ALP(U/L)	121.39±78.92
Albumin (g/dl)	3.64±0.35	kt/v	1.42±0.26
Hemoglobin (g/dl)	11.30±1.46	VKİ	24.45±4.51
CRP (mg/L)	7.83±7.39	Dializ süresi (ay)	91.90±77.18
Ferritin (ng/ml)	700.57±402.98		

TABLO 1: Hastalarımızın ortalama biyokimya değerleri

Ortalama kan basıncı ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında korelasyon saptanmadı. (sırasıyla $p=0.25$, 0.27 $r= -0.16$, -0.15).

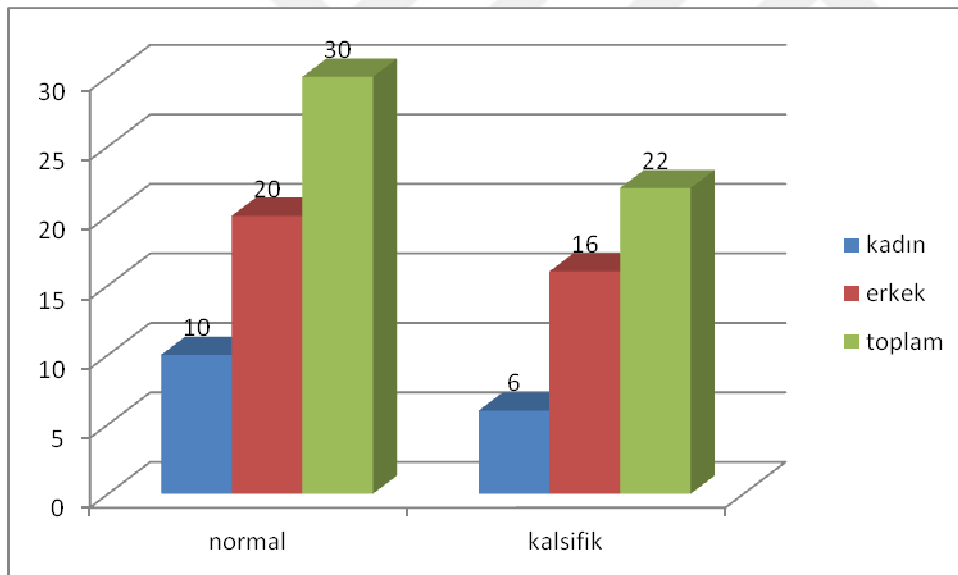
Hastaların aort sertliği ortalaması 1.58 ± 0.32 ($0.55-2.13$) bulundu. Bu değer kadınlarda 1.65 ± 0.31 ($1.19-2.08$) iken erkeklerde 1.55 ± 0.33 ($0.55-2.13$) saptandı. Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.32$).

Aort sertliği ile yaş arasında korelasyon saptandı $p:0,02$ $r:0.3$.

Cinsiyet, kalsiyum, fosfor, PTH, alkalen fosfataz, albumin, CRP, kolesterol, VKİ, diyaliz süresi, diyabeti olan ve olmayan grup ile aort sertliği arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (sırasıyla p:0.32, 0.68, 0.07, 0.98, 0.3, 0.77, 0.37, 0.98, 0.26, 0.19, 0.62, sırasıyla r:-0.14, 0.06, -0.26, 0.004, -0.15, -0.04, 0.13 -0.002, 0.16, -0.18) Kalsiyum-fosfor çarpımı ile aort sertliği arasında korelasyon analizleri ile anlamlı ilişki saptandı p:0.007 r:-0.38.

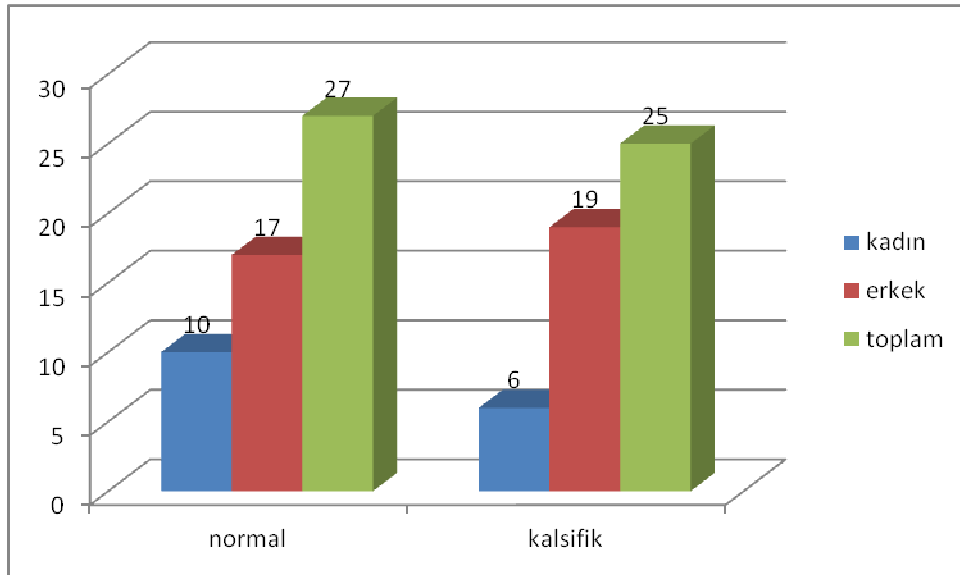
Aort sertliği ile mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki görülmedi. (sırasıyla p:0.61, p:0.54)

Kadın hastalardan 10'unda (%62.5) normal mitral kapak, 6'sında (%37.5) mitral kalsifikasyon görülürken, erkek hastalardan 20'sinde (%55.6) normal mitral kapak, 16'sında (%44.4) mitral kalsifikasyon izlendi. Toplam popülasyon değerlendirildiğinde 30 (%57.7) hastada mitral kapak normal bulunurken, 22 (%42.3) hastada kalsifik mitral kapak bulundu.



Şekil 8: Mitral kapak kalsifikasyonunun cinsiyetlere göre dağılımı

Aort kapak lezyonu değerlendirildiğinde kadın hastaların 10'unda (%62.5) normal mitral kapak, 6'sında (%37.5) aort kapakta kalsifikasyon bulundu. Erkek hastaların 17'sinde (%47.2) kapakçık normal, 19'unda (%52.8) aort kapak kalsifikasyonu saptandı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde 27'sinde (%51.9) normal bulgular, 25'inde (%48.1) kalsifikasyon bulundu.



Şekil 9: Aort kapak kalsifikasyonunun cinsiyetlere göre dağılımı

Her iki kapak kalsifikasyonu %36.5 hastada rastlanılmıştır.

Mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda, cinsiyet, yaş kalsiyum, fosfor, kalsiyum fosfor çarpımı, albumin, kolesterol, CRP düzeyleri, PTH ve diyaliz süresi açısından anlamlı ilişki saptanmadı. (p ve r değerleri sırasıyla: 0.64; 0.08-0.24; 0.84- -0.02; 0.32- -0.14; 0.36- -0.12; 0.26- -0.15; 0.41- 0.11; 0.05-0.28; 0.45- -0.01; 0.42-0.11)

Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, kalsiyum, fosfor, kalsiyum fosfor çarpımı, albumin, kolesterol, CRP düzeyleri ve diyaliz süresi açısından anlamlı ilişki saptanmadı. (p ve r değerleri sırasıyla: 0.30; 0.26- -0.15; 0.10- -0.22; 0.05- -0.26; 0.84- 0.02; 0.94- -0.011; 0.07-0.26; 0.69-0.05) Aort kapak kalsifikasyonu ile PTH düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (p ve r değerleri sırasıyla 0.02- -0.31). Aort kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda yaş ile anlamlı ilişki saptandı. (p:0.028 r:0.305)

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalama 56.86 ± 8.26 bulundu. Diğer ekokardiyografik bulgular tabloda gösterilmiştir.

Aort kapak alanı kadınlarda 2.51 ± 0.46 cm² (1.58-3.10 cm²), erkeklerde 2.70 ± 1.04 cm² (0.87-5.04 cm²) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.38). Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama 2.64 ± 0.90 cm² (0.87-5.04 cm²) bulundu.

Mitral kapak alanı kadın hastalarda $3.86 \pm 1.03 \text{ cm}^2$ (2-6.1 cm^2), erkek hastalarda $3.41 \pm 0.87 \text{ cm}^2$ (1.6-5.09 cm^2) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0.12 \text{ cm}^2$). Toplam populasyon değerlendirildiğinde mitral kapak alanı ortalama $3.55 \pm 0.94 \text{ cm}^2$ (1.60-6.10 cm^2) olarak bulundu.

	Kadın	Erkek	Ortalama	P*
Aort sertliği	1.65 ± 0.31	1.55 ± 0.33	1.58 ± 0.32	0.32
Aort kapak alanı (cm^2)	2.51 ± 0.46	2.70 ± 1.04	2.64 ± 0.90	0.38
Mitral kapak alanı (cm^2)	3.86 ± 1.03	3.41 ± 0.87	3.55 ± 0.94	0.12

Tablo 2: Hastalarımızın ekokardiyografik bulguları (*p değeri t testi ile çalışılmıştır.)

Kemik dansitometresi: Femoral bölge dansitometresi değerlendirildiğinde KMD kadınlarda $0.75 \pm 0.24 \text{ g/cm}^2$ (0.38-1.42), erkeklerde $0.89 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$ (0.56-1.17) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.015$). Toplam populasyonda KMD değeri $0.85 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$ (0.38-1.42) idi.

Hastalarımızın femoral t skor -1.57 ± 1.13 (-4.2-0.80), femoral z skor -0.61 ± 1.22 (-3.1-2.5) idi. Kadınlarda femoral t skoru -2.11 ± 1.34 (-4.20-0.70) iken erkeklerde -1.33 ± 0.95 (-3.10-0.80) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.021$). Femoral Z skoru kadınlarda -1.10 ± 1.29 (-3.10-1.6), erkeklerde -0.41 ± 1.14 (-2.6-2.5) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.06$).

Lumbal bölge dansitometresi değerlendirildiğinde KMD kadınlarda $0.74 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$ (0.48-0.99), erkeklerde $0.93 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$ (0.51-1.32) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$). Toplam populasyonda KMD değeri 0.87 ± 0.19 (0.48-1.32) idi.

Hastalarımızın lumbal T skor -1.73 ± 1.75 (-5.2-2.5), lumbal Z skor -0.75 ± 1.98 (-5.10-5.2) idi. Kadınlarda lumbal T skoru -2.68 ± 1.45 (-5.10-0.50) iken erkeklerde -

1.31±1.72 (-5.20-2.5) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p:0.008). Lumbal Z skoru kadınlarda -1.43±1.37 (-4.8-0.40), erkeklerde -0.46±2.13 (-5.10-5.20) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.11).

Radial bölge dansitometresi değerlendirildiğinde KMD kadınlarda 0.35±0.09 g/cm² (0.21-0.49), erkeklerde 0.46±0.06 g/cm² (0.34-0.57) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Toplam populasyon da KMD değeri 0.42±0.09 (0.21-0.57) idi.

Hastalarımızın radial T skor -3.58±2.15 (-7.10-5.70), radyal Z skor -2.89±1.92 (-6.60-2.3) idi. Kadınlarda radial T skoru -4.10±1.80 (-6.8-1.40) iken erkeklerde -3.35±2.27 (-7.10-5.70) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0.24). Radial Z skoru kadınlarda -2.90±1.64 (-6.40-0.60), erkeklerde -2.89±2.05 (-6.60-2.30) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.98). (Tablo dexta

		Kadın	Erkek	Ortalama	P*
Femoral	KMD	0.75±0.24	0.89±0.15	0.85±0.19	0.015
	T skoru	-2.11±1.34	-1.33±0.95	-1.57±1.13	0.021
	Z skoru	1.10±1.29	-0.41±1.14	-0.61±1.22	0.06
Lumbar	KMD	0.74±0.16	0.93±0.18	0.87±0.19	0.001
	T skoru	-2.68±1.45	-1.31±1.72	-1.73±1.75	0.008
	Z skoru	-1.43±1.37	-0.46±2.13	-0.75±1.98	0.11
Radial	KMD	0.35±0.09	0.46±0.06	0.42±0.09	<0.001
	T skoru	-4.10±1.80	-3.35±2.27	-3.58±2.15	0.24
	Z skoru	-2.90±1.64	-2.89±2.05	-2.89±1.92	0.98

Tablo 3: Hastalarımızın DEXA sonuçları (*p değeri t testi ile çalışılmıştır)

Femoral Z ve T skorları, lumbal Z ve T skorları ve radyal T skoru ile aort sertliği arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (r değerleri sırasıyla 0.001,-0.15, 0.10, 0.19, 0.19).

Radyal Z skoru ile aort sertliği arasında zayıf ilişki saptandı r:0.28.

Radyal Z skor ile LDL düzeyi, parathormon düzeyi arasında ilişki görölmedi (sırasıyla p:0.32, p:0.16).

Radyal Z skor ile alkale fosfataz seviyesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.008).

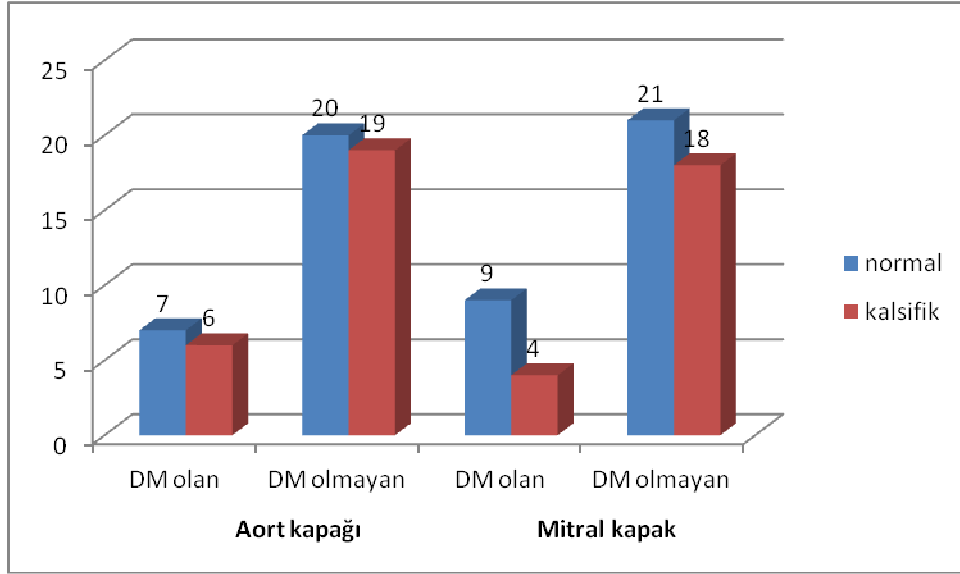
Radyal KMD sonuçları ile cinsiyet ve diyaliz süresi ile anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p:0.000, p:0.043).

Radyal KMD sonuçları ile VKI, yaş, kalsiyum-fosfor çarpımı ile anlamlı ilişki saptanmadı(sırasıyla p:0.09, p:0.72 p:0.52).

Femoral, lumbal, radyal kemik dansitometresi değerlendirildiğinde normal, osteopenik ve osteoporotik gruplardaki aort sertliği arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0.36, 0.31, 0.15).

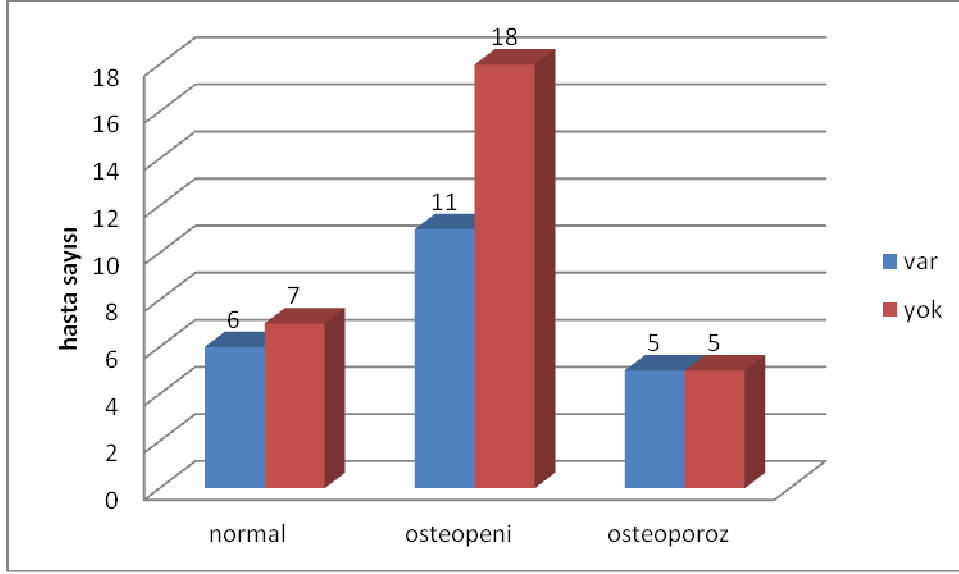
DM'si olan hastalarda aort kapak kalsifikasyonu değerlendirildiğinde 7 hastada normal, 6 hastada kalsifik aort kapağı bulundu. DM olmayan hastalardan 20'sinde aort kapak kalsifikasyonu saptanmazken, 19 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptandı. Aradaki ilişki anlamlı bulunmadı (p=1.0)

Diyabeti olan hastalarda mitral kapak kalsifikasyonu değerlendirildiğinde 9 hastada kalsifikasyon saptanmazken, 4 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptandı. Diyabeti olmayan hastaların 21'inde kalsifikasyon saptanmazken, 18 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.51).



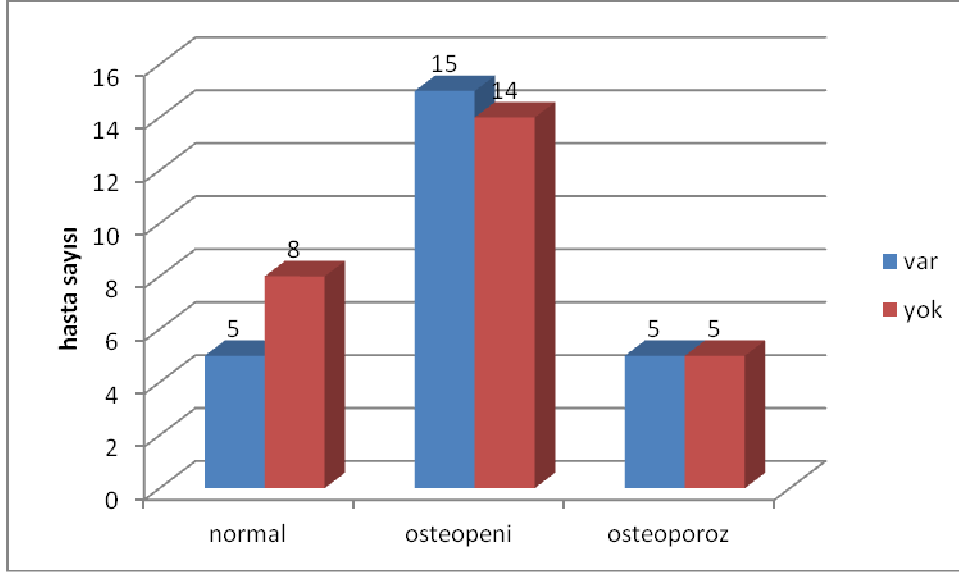
Şekil 10: DM olan ve olmayan hastalarda aort ve mitral kapak kalsifikasyonunun dağılımı

Femoral kemik mineral dansitometresi sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=13) 7 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 6 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=29) 18 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 11 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=10) 5 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 5 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Femoral kemik dansitometre sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.76).



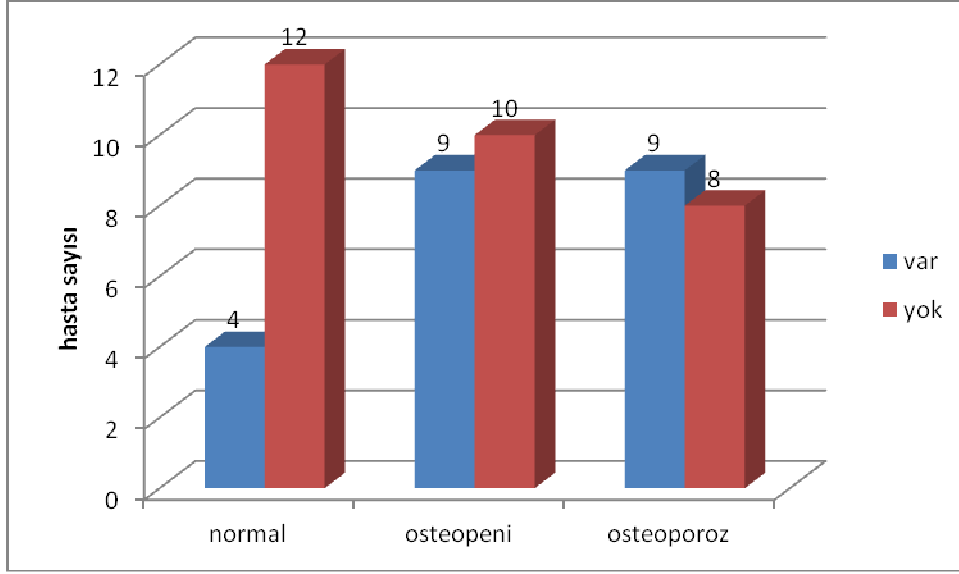
Şekil 11: Femoral kemik dansitometresi sonuçlarına göre mitral kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

Femoral kemik mineral dansitometresi sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=13) 8 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 5 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=29) 14 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 15 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=10) 5 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 5 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Femoral kemik dansitometre sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.72).



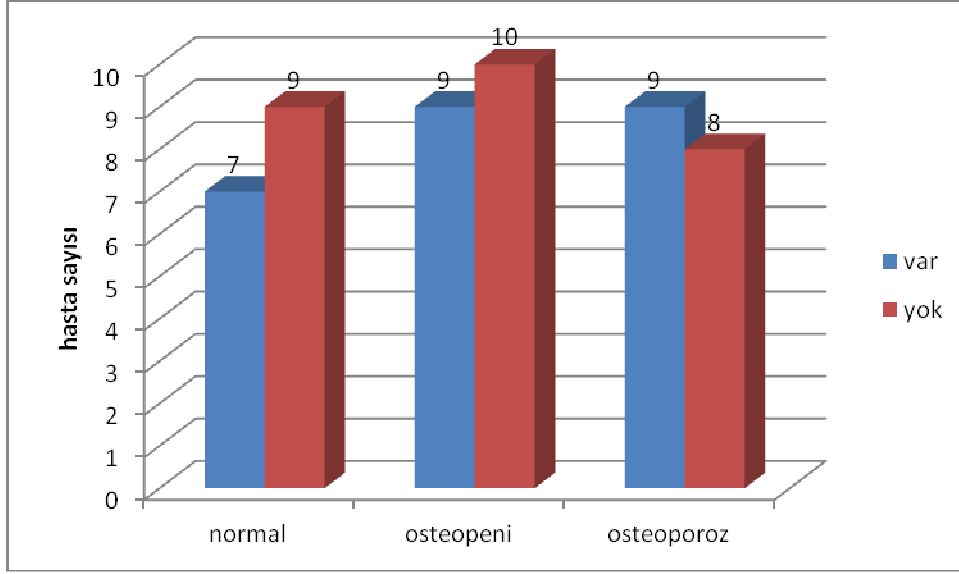
Şekil 12: Femoral kemik dansitometresi sonuçlarına göre aort kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

Lumbal kemik mineral dansitometresi sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=16) 12 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 4 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=19) 10 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 9 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=17) 8 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 9 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Lumbal kemik dansitometre sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.22).



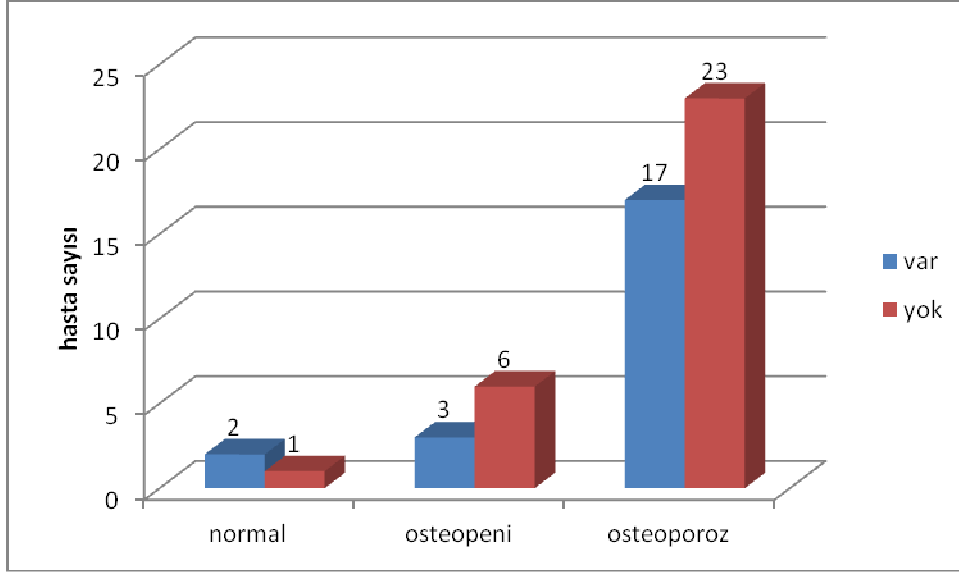
Şekil 13: Lomber kemik dansitometresi sonuçlarına göre mitral kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

Lumbal kemik mineral dansitometresi sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=16) 9 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 7 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=19) 10 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 9 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=17) 8 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 9 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Lumbal kemik dansitometre sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.86).



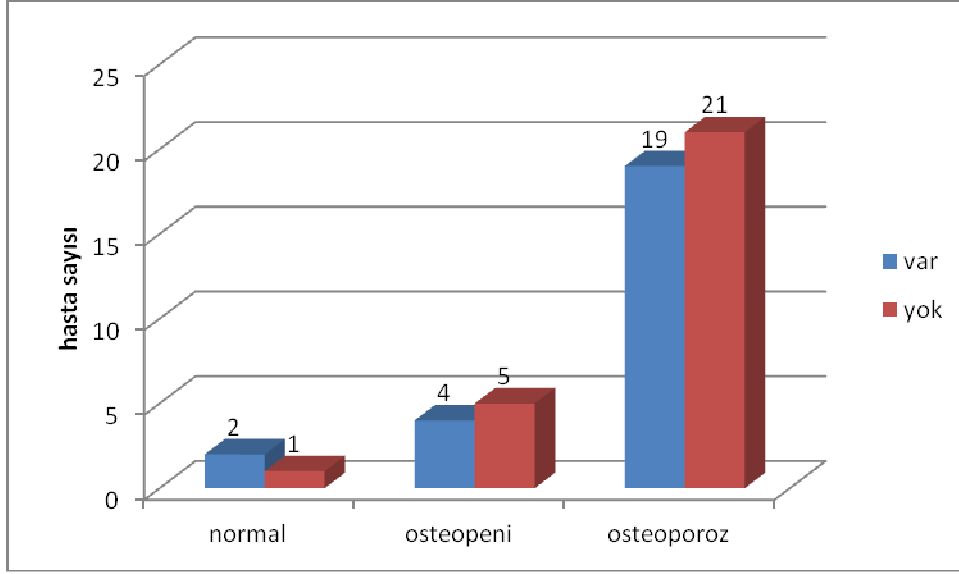
Şekil 14: Lumbar kemik dansitometresi sonuçlarına göre aort kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

Radial kemik mineral dansitometresi sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=3) 1 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 2 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=9) 6 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 3 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=40) 23 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 17 hastada mitral kapak kalsifikasyonu bulundu. Radial kemik dansitometre sonuçları ile mitral kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.59).



Şekil 15: Radial kemik dansitometresi sonuçlarına göre mitral kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

Radial kemik mineral dansitometresi sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu sonuçları değerlendirildiğinde normal grupta (n=3) 1 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 2 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteopenik grupta (n=9) 5 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 4 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Osteoporotik grupta (n=40) 21 hastada aort kapak kalsifikasyonu saptanmayıp, 19 hastada aort kapak kalsifikasyonu bulundu. Radyal kemik dansitometre sonuçları ile aort kapak kalsifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.79).



Şekil 16: Radial kemik dansitometresi sonuçlarına göre aort kapak kalsifikasyonunun korelasyonu

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği kardiyovasküler değişimlerin gelişmesiyle sonuçlanır. Kardiyak ve vasküler remodeling hemodinamik sonuçlara sahiptir ve hastalığın süresi ile kötüleşen humoral bir bozukluktur. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, büyük arterlerdeki atherosklerotik lezyonların varlığının son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortalitede önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yaptığımız çalışmada aortik sertlik ve aort ile mitral kapak kalsifikasyonu saptanmış ve hastaların kemik dansitometreleri yapıp arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca aortik sertlik ve aort ile mitral kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olan biyokimyasal parametreler ve diğer özellikler çalışılmıştır. Çalışmamızdaki bulgular aşağıdaki diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Aoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler kalsifikasyon, arteriyel sertlik ve kemik mineral dansitometresi arasındaki ilişki kronik hemodiyaliz hastalarında araştırılmış olup çalışmaya 83 hemodiyaliz hastası katılmış. Aortik kalsifikasyon indeksi yaş, diyalize başlama süresi, nabız basıncı, CRP değeri ile pozitif ilişkiliyken, aortik kalsifikasyon indeksi ile mineral metabolizmasının serum markırları ile önemli ilişki saptanmamış. Yaş, nabız basıncı, albumin ve CRP değerleri aortik kalsifikasyon indeksi ile önemli derecede ilişkili bulunmuş. Aortik kalsifikasyon indeksi kemik mineral dansitometresi ile ters ilişkili bulunmuş. Vasküler kalsifikasyon hemodiyaliz hastalarında arteriyel sertlik ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiş. El kemik mineral dansitometresinin ölçümü renal kemik hastalığının değerlendirilmesinde faydalı bir araç olduğunu belirtilmiş (74). Bizim yaptığımız çalışmada aortik sertlik ile yaş ve kalsiyum-fosfor çarpımı pozitif ilişkiliyken, diyaliz süresi, CRP değeri, albumin ve mineral metabolizmasının serum belirteçleri ile aortik sertlik arasında ilişki görülmedi. Mitral kapak kalsifikasyonu ile yaş ve CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak aortik kapak kalsifikasyonu ile yaş arasında ilişki saptandı. Lumbal, femoral ve radial kemik dansitometre sonuçları ile aortik ve mitral kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarda bizim çalışmamızda ilişki saptanmadı. Radial bölge z skoru ile aort sertliği arasında ilişki saptandı. Bizim çalışmamız da aort kalsifikasyonu olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında kalsifikasyonlu grupta PTH düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Radial bölge t skoru ile parathormon düzeyi ile ilişki saptanmadı. Ayrıca radial bölge kemik dansitometre sonuçları erkek

ve kadın hastalarda osteoporoz ile uyumluydu ve radial bölge KMD sonuçları ile cinsiyet ve diyalizin süresi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Toussaint ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 hemodiyaliz hastasının kemik mineral dansitometresi, arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyonu arasındaki ilişki çalışılmış olup hastaların %64 erkek, %38'i diyabetik, ortalama yaş 58 olarak bulunmuş. Aortik vasküler kalsifikasyon hemodiyalizin başlangıç süresi ve DM ile pozitif ilişkili olarak bulunmuş. Arteriyel sertlikte artma yaş, DM ve vasküler kalsifikasyonla pozitif ilişkili bulunmuş, hemodiyaliz yaşı ve DM aortik vasküler kalsifikasyon ile ilişkiliyken, yaş ve DM arteriyel sertlik ile ilişkili bulunmuş. Lumbal ve femoral boyun T skorları 0.14 ve – 1.66 olarak saptanmış (75). Bizim yaptığımız çalışmaya 52 hemodiyaliz hastası katılmış olup, %25'i diyabetik idi. Aortik sertlik bizim çalışmamızda da yaş ile uyumluyken, diyalizin süresi, DM ve femoral-lumbal-radial grup kemik dansitometresi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Aortik vasküler kalsifikasyon bizim çalışmamızda yaş ile uyumluyken, diyalizin süresi, DM ile uyumlu değildi. Aortik kalsifikasyonu olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında PTH düzeyi kalsifikasyonlu grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak lumbal bölge ortalama t skoru bizim çalışmamızda daha düşük olmaya eğilimliydi ve kadın erkek arasında istatistiksel anlam saptandı. Bunun nedeni de çalışmaya katılan bayan hastaların yaş ortalamasının yüksek olmasından dolayı osteoporozla olan yatkınlıkları olabilir.

Orlic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 134 hemodiyaliz hastasının lumbal, femoral ve ön kol kemik mineral dansitometre ölçümleri yapılmış olup, kadınlarda tüm DEXA ölçümleri düşük saptanırken, erkek ve kadınlar arasında ön kolun T ve Z skorları arasında önemli fark saptanmamış. Yaş erkek ve kadınlarda lumbal DEXA sonuçları ile pozitif ilişkide saptanmış. Her iki grupta femoral ve önkol DEXA sonuçları ile negatif bir ilişki saptanmış. PTH femoral ve ön kol DEXA sonuçları ile negatif korelasyon da olduğu saptanmıştır (76). Bizim yaptığımız çalışmada femoral ve lumbal bölge t ve z skoru sonucu kadın ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlıyken, radial bölge t ve z skoru kadın ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak hem erkek hem de bayan hastalarda radial t skor ortalamaları osteoporoz ile uyumluydu ve radial bölge KMD değerleri ile cinsiyet ve diyalizin süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Kırkpantur ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz hastalarında kemik mineral dansitometre, koroner arteriyel kalsifikasyon ve serum fetuin arasındaki ilişki çalışılmış olup koroner kalsifikasyonun ön kol, lumbal ve femur bölgesinde T skor -2.5 in altında olanlarda önemli oranda yüksek olduğu görülmüştür (77). Bizim yaptığımız çalışmada ön kol, femur, lumbal bölgesinde T skoru -2,5 in altında olan grupta mitral ve aort kalsifikasyonu olan ve olmayan grup arasında ve aortik sertlik ile anlamlı ilişki saptanmadı. Aortik ve mitral kapak kalsifikasyonlu hastalarda lumbal bölge KMD sonuçlarının spesifitesi ve sensitivitesi düşük saptanmıştır bu nedenden ötürü istatistiksel bir anlam kazanmamış olabilir. Ayrıca radial bölge KMD sonuçları ile aortik ve mitral kalsifikasyonun arasında istatistiksel bir fark olmamasının nedeni kalsiyum ve fosfor çarpımı ve PTH değerinin normal değerler arasında olmasından dolayı olabilir. Aort kapak kalsifikasyonu olan hasta grubunda PTH anlamlı olarak daha düşük olmaya eğilimliydi.

Joki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük KMD değerlerinin ve fosfor yüksekliğinin diyaliz hastalarında yüksek arteriyel sertlik ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda arteriyel sertlik ile düşük KMD ve hiperfosfatemi arasında ilişki saptanmadı. Ancak kalsiyum-fosfor çarpımı ile aort sertliği arasında anlamlı ilişki saptandı.

Torun ve arkadaşlarının yaptığı 79 hemodiyaliz hastasında inflamasyon ve kardiyak kapak kalsifikasyonu ilişkisi çalışmasında, kardiyak vasküler kalsifikasyon %46 oranında görülmüş, bu hastaların % 6 inde mitral kapak kalsifikasyonu, %14 ünde aortik kapak kalsifikasyon ve %20 sinde her iki kapak kalsifikasyonu saptanmış. Valvüler kalsifikasyonlu hastalar kalsifikasyonsuz hastalardan önemli derecede daha yaşlı hastalar olarak bulunmuş. Valvüler kalsifikasyonsuz grup ile karşılaştırıldığında valvüler kalsifikasyonlu grupta önemli derecede yüksek fosfat ve CRP değerleri ile önemli derecede hemodiyalizin yaşı ile orantılı bulunmuş (79). Bizim çalışmamızda mitral kapak kalsifikasyonu %42,3, aortik kalsifikasyon %48.1 oranında saptanmıştır. Her iki kapakkalsifikasyonu %36.5 oranında saptanmıştır. CRP, fosfor düzeyi ve diyaliz süresi ile mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu olan ve olmayan grup arasında ilişki saptanmadı. Yaş ile aortik kalsifikasyon arasında ilişki saptandı

Nign ve arkadaşlarının yaptığı 185 hastanın katıldığı sekonder hiperparatiroidili kemik hastalıklı ve kemik mineral dansitometre arasındaki ilişkiyi saptayan çalışmada diyaliz

yaşının artmasıyla ön kol kemik mineral dansitometresinde azalma saptanmıştır (80). Bizim çalışmamızda da ön kol KMD sonuçları ile diyaliz yaşı arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca radyal bölge dansitometre sonuçları bizim çalışmamızda hem kadın hem de erkek hastalarda osteoporoz ile uyumluydu. Diyaliz hastalarında diğer bölge dansitometre sonuçlarına göre osteoporozu göstermede kullanılabilir.

Leskinen ve arkadaşlarının yaptığı kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyon ve arterosklerozla ilgisi çalışmasında 36 diyaliz hastası katılmış olup %50 sinde mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu saptanmış olup, mitral kapak kalsifikasyonu %31 inde saptanmıştır. Valvuler kalsifikasyon için risk faktörleri diyalizin tedavisinin süresi ve yaş olarak saptanmış. Mitral kapak kalsifikasyonu diyabetik hastalarda 5 kat daha fazla saptanmış ve diyabet kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mitral kapak kalsifikasyonu için belirgin bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (81). Bizim çalışmamıza 52 hasta katılmış olup mitral kapak kalsifikasyonu %42,3'ünde saptanmışken aortik kalsifikasyon %48.1 oranında saptanmıştır. Diyabetin olup olmaması ile aortik ve mitral kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Aortik kalsifikasyon ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanırken cinsiyet ve diyalizin süresi ile aortik ve mitral kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Porazko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 77 hemodiyaliz hastasında yaşın diyaliz hastalarında arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu saptanmış (82). Bizim çalışmamızda aortik sertlik ile yaş arasında ilişki saptandı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı 50 hemodiyaliz hastasında vasküler kalsifikasyonu araştıran çalışmada, vasküler kalsifikasyon yaş, erkek cinsiyet, diyabet varlığında yüksek insidansa sahip olduğu görüldü (83). Bizim çalışmamızda aortik kalsifikasyon yaş ile ilişkiliyken, mitral kalsifikasyon ile yaş arasında ilişki bulunmadı. Cinsiyet ve diyabetin varlığı ile aortik ve mitral kalsifikasyon arasında ilişki saptanmadı. Aort sertliği ile yaş arasında ilişki saptandı.

Tomasz ve arkadaşlarının yaptığı son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aortik sertlik ve valvüler kalsifikasyon çalışmasında çalışmaya 60 periton diyalizli hasta ve 30 kontrol grubu katılmış, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aortik sertliğin daha yüksek değeri saptanmış, aortik sertlikli hastalarda daha fazla oranda aort kapak kalsifikasyonu saptanmış (19), bizim çalışmamızda aort sertliği ile aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmadı. Aortik sertliğin derecesi ile mitral kapak

kalsifikasyonu arasında bulgu saptanmamış. Bizim çalışmamızda da aort sertliği ile mitral kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmadı. Aortik kapak alanı mitral kapak alanına göre daha düşük saptanmış. Aortik sertlik ile diyaliz süresi arasında ilişki saptanmış. Bizim çalışmamızda aortik sertlik ile diyaliz süresi ile ilişki saptanmadı. Aortik sertliğin daha yüksek değerleri aortik ve mitral kapak kalsifikasyonu olan hastalarda daha fazla görüldü. Aortik sertliğin yüksek değerlikli hastalarda sol ventrikül dilatasyonu ve duvar kalınlığı daha fazla görülmüş. Aortik sertlik ile mitral kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmamış, bunun da farklı bir patofizyoloji ile ilişkili olabileceği belirtilmiş. Ayrıca aortik sertlik ile sol ventrikül duvar kalınlaşması, sistolik fonksiyon zayıflaması ile ilişki saptanmış. Bizim çalışmamızda ortalama kan basıncı ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmadı.

Riberio ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz hastalarında kardiyak kapak kalsifikasyonu çalışmasında mitral kapak kalsifikasyonu %44, aortik kapak kalsifikasyonu %52, hastaların %60'ında her iki kapakta kalsifikasyon saptanmış (84).

Raggi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyaliz hastalarında tomografinin kullanılmasıyla mitral kapak kalsifikasyonu %45, aortik kapak kalsifikasyonu %34, her iki kapak kalsifikasyonu %21 hastada saptanmış (85).

Bizim çalışmamızda da ECHO kullanılarak yapılan çalışmada mitral kapak kalsifikasyonu %42.3, aortik kalsifikasyon %48.1 oranında görülmüştür. Her iki kapak kalsifikasyonu %36.5 hastada rastlanılmıştır.

(er) Ryota ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz hastalarında mitral ve aortik kapak kalsifikasyonu arasındaki farklı ilişkili faktörler arasındaki çalışmaya toplam 112 hemodiyaliz hastası katılmış olup aortik kapak kalsifikasyonu hastaların %75' inde saptanmış ve aortik kapak kalsifikasyonu yaş, yüksek kalsiyum seviyesi, düşük albumin ve kolesterol, yüksek CRP düzeyi ile ilişkili bulunmuş (86), bizim çalışmamıza 52 hasta katılmış olup aortik kapak kalsifikasyonu %48.1 oranında saptanmış olup yaş ile ilişki saptanırken, kalsiyum seviyesi, albumin, kolesterol, CRP değeri ile ilişki saptanmamıştır. Aort kapak kalsifikasyonu ile PTH arasında negatif korelasyon saptanmış olup, aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda PTH düzeyi düşük saptanmıştır. Mitral kapak kalsifikasyonu hastaların %51.7 inde saptanmış ve

yaş ve CRP değeri ile ilişkili saptanmış. Bizim çalışmamızda %42.3 hastada mitral kapak kalsifikasyonu saptanmış olup, yaş ve CRP ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Volkov ve arkadaşlarının yaptığı kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kalp kapak kalsifikasyonu çalışmasında çalışmaya 132 hemodiyaliz hastası katılmış %38.9 unda kalp kapak kalsifikasyonu saptanmış ve yaş, hemodiyalizin süresi kalp kapak kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuş (87). Bizim çalışmamıza 52 hasta katılmış olup kalp kapak kalsifikasyonu %36.5 oranında bulunmuş olup hemodiyalizin süresi ile kalp kapak kalsifikasyonu ile ilişki bulunmadı. Bunun nedeni çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı olabilir.

Ryota ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz hastalarında malnutrisyon inflamasyon kompleks sendrom ile kalp kapak kalsifikasyonu ilişkisi çalışmasında 115 hemodiyaliz hastası çalışmaya katılmış aortik kapak kalsifikasyonu hastaların % 77,4, bizim çalışmamızda %48.1'inde aortik kapak kalsifikasyonu bulundu, mitral kapak kalsifikasyonu %51.3'ünde saptanıp hastaların % 44.3'ünde her iki kalp kapak kalsifikasyonu görülmüş. Bizim çalışmamızda mitral kapak kalsifikasyonu %42.3 her iki kapak kalsifikasyonu %36.5 oranında bulundu. Yaş ve kalsiyum kalp kapak kalsifikasyonu için bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmış (88). Bizim çalışmamızda yaş ile aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki varken kalsiyum ile ilişki saptanmadı.

Ayumu ve arkadaşlarının yaptığı kemik mineral dansitesinin hemodiyaliz hastalarında arteroskleroz ile ilişkisi çalışmasında çalışmaya 83 hemodiyaliz hastası katılmış, radial Z skorunun hemodiyalizin süresi, intima media kalınlığı, LDL düzeyi, alkalin fosfatazin seviyesi, PTH ile negatif ilişkili olduğu saptanmış (89). Bizim çalışmamızda radyal bölge Z skoru ile aort sertliği arasında zayıf bir ilişki bulundu, ayrıca radyal Z skor ile LDL, PTH düzeyi ve kalsiyum-fosfor çarpımı arasında ilişki saptanmazken, alkalin fosfataz düzeyi ile radyal Z skor arasında anlamlı ilişki bulundu.

Nishizawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında KMD azalması ile arteriyel plak kalsifikasyonu arasında ilişki olduğu görülmüş (90).

Bizim çalışmamızda radyal, femoral, lumbal bölge kemik dansitometre sonuçları ile aortik sertlik ve aort-mitral kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmadı.

Guey ve arkadaşlarının yaptığı hemodiyaliz hastalarında düşük kemik kitlesi ile ilişkili faktörler çalışmasında 63 hemodiyaliz hastası çalışmaya katılmış hastaların %81 inde düşük kemik kitlesi (osteopeni-osteoporoz) saptanmış. Lumbal spinal ve femoral boyun düşük kemik kitlesi oranları sırasıyla %46 ve %73 olarak bulunmuş. Osteoporoz oranı lumbal bölgede %8 ve femoral bölgede %10 saptanmış. Bizim çalışmamızda femoral osteoporoz oranı %19.2 iken, lumbal osteoporoz %32.6 oranında bulunmuştur. Serum albumin, vücut ağırlığı ile femoral ve lumbal KMD ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, alkalen fosfataz ve PTH ile negatif korelasyon göstermiştir (91). Bizim çalışmamızda da lumbal ve femoral bölge t skorları arasında cinsiyet açısından fark saptanmış olup bu farkın nedeninin kadın hastaların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle osteoporozla olan eğilimleri olabilir.

Nakai ve arkadaşlarının yaptığı DEXA kullanılarak hemodiyaliz hastalarında radiusda kemik mineral dansitometrenin ölçümü çalışmasında radial skorların erkek hemodiyaliz hastalarında hem VKİ hem de diyaliz süresi ile ilişkiliyken bayan hemodiyaliz hastalarında KMD, yaş ve hemodiyalizin süresi arasında ilişki saptanmamış (92), bizim çalışmamızda da radial KMD ile cinsiyet ve diyalizin süresi ile anlamlı ilişki varken yaş ve VKİ ile radial KMD arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda hem kadınlarda hem de erkeklerde radial t skorları osteoporoz ile uyumluydu.

Castillo ve arkadaşları 73 hemodiyaliz hastasında VKİ ve KMD arasındaki ilişkiyi çalışmış olup, KMD, VKİ, diyaliz yaşı ve PTH arasında önemli pozitif korelasyon saptamışlardır (93). Bizim yaptığımız çalışmada femoral- lumbal KMD ve femoral- lumbal T skoru ile cinsiyet arasında istatistiksel fark saptandı ve bunun nedeninin kadın hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması olabilir, radyal T skor ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır ancak her iki cinsin t skorları osteoporoz ile uyumluydu.

SONUÇLAR

Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde meydana gelebilir. Mevcut bulgular vasküler kalsifikasyonun osteogenezi stimüle eden aktif bir süreç olduğunu destekler. Son dönem böbrek yetmezliği kardiyovasküler değişikliklerin gelişmesiyle sonuçlanır. Kalp dokularında kalsifikasyonlar SDBH'da yaygın görülen bir fenomendir. Yaş, ciddi ve progresif kalsifikasyon için en önemli risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda diyabet, diyalizde geçen süre, erkek cinsiyet, yüksek parathormon ve alkalin fosfataz düzeyleri, C-reaktif protein seviyesi, kalsiyum alımı, hiperfosfatemi ve artmış kalsiyum fosfor çarpımı vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuş ancak rolleri kesin olarak tanımlanmamıştır. Aortik valvüler kalsifikasyon koroner arterlerdeki atherosklerozun bir belirtisidir. Hemodiyalize giren hastalarda valvüler kalsifikasyon mortalitenin önemli bir belirteçidir. Yaptığımız çalışmada mitral ve aort kalsifikasyonu sırasıyla %42.3 ve %48.1 olarak saptandı. Aynı zamanda aort kalsifikasyonu da yaş ile artan sıklıkta görüldü. PTH düzeyi düşük olan grupta aortik kalsifikasyon oranının arttığı görüldü. Aortik sertlik yaşlanma ve yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı ile hızlanır.

Osteoporoz genel olarak düşük kemik mineral dansitometre bulgusu ile tanınır. Hem idiopatik osteoporoz hem de renal osteodistrofi artmış kemik fragilitesine ve fraktürlere yol açar. Ancak bu bozukluklar farklı patofizyolojik özelliklere sahiptirler. Yaptığımız çalışmada radial, femoral, lumbal bölge kemik dansitometre sonuçları değerlendirildiğinde normal, osteopenik ve osteoporotik grup ile aortik sertlik ve aort-mitral kapak kalsifikasyonu arasında bir ilişki saptanmadı. Böyle bir ilişkinin olmaması vaka sayısının azlığından kaynaklanabilir. Ancak radial z skor ile aort sertliği arasında zayıf bir ilişki saptandı. Lumbal ve femoral bölge dansitometre sonuçları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu sonuç kadın hastaların yüksek yaş ortalaması ile ilişkili olabilir. Radial bölge T skoru her iki cinste de osteoporoz ile uyumluydu ve bu bölgenin DEXA sonuçları hemodiyaliz hastalarında kemik dansitesi hakkında doğru bilgi verebilir. Diyalizin süresi ile radial kortikal kemik mineral yoğunluğu azalması arasında istatistiksel bir anlam saptandı.

KAYNAKLAR

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-1953.
2. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:496-502.
3. Martin K, Floege J, Ketteler M (2010). Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. Missouri: Elsevier Saunders. Comprehensive clinical nephrology fourth edition. p:969-984
4. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205-2215.
5. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786-1793.
6. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584-592.
7. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ: Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:503-510.
8. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al: The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997; 100:2977-2983.
9. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al: Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366:575-580.
10. Malluche HH, Monier-Faugere MC: The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1631-1642.

11. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC: The importance of bone health in end-stage renal disease: Out of the frying pan, into the fire?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1):i9-i13.
12. Ferreira A, Frazao JM, Monier-Faugere MC, et al: Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:405-412.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. 2009; 76: 113
14. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, Siami GA: Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 71:286-295.
15. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168:397-403.
16. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760-771.
17. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al: Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1827-1835.
18. Brandenburg VM, Floege J: Adynamic bone disease. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; 1:135-147.
19. Tomasz Z, Andrzej W, et al. Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(3):111-118
20. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974; 290: 697-701.

21. Posadzy-Mańczyńska A, Wanic-Kossowska M, Tykarski A, et al. Sztywność dużych naczyń u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zabiegami hemodializ (HD). *Pol Arch Med Wew.* 2005; 113: 1072-1078.
22. Ibels LS, Alfery AL, Huffer WE, et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med.* 1979; 66: 790-796.
23. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1014-1021.
24. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 394-401.
25. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Eng. J. Med.* 1999; 341: 142-146.
26. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni G, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 1429.
27. Zapolski T, Wysokiński A, Przeglasiński J, et al. Coronary atherosclerosis in patients with acquired valvular disease. *Kardiologia Polska.* 2004; 61: 534-543.
28. Keith A, Hruska, Suresh Mathew, et al. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder. *Semin Nephrol.* 2009 March; 29(2):156-165
29. Ejerblund S, Ericsson JLE, et al. Arterial Lesions of the radial artery in uraemic patients. *Acta Chir Scand* 1979;145:415-428
30. Raggi P, Boulay A, 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
31. Cheng, Hongwei et al. Osteogenic Activity of the fourteen Types of Human Bone Morphogenetic Proteins (BNPs). *Journal of Bone and Joint Surgery* 2003 Aug 1;85:1544-1552

32. Tyson KL, Reynolds JL, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003;23:489-494
33. Moe, Sharon M, Kalish D, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney international* 2002 Feb 1;16:638-647
34. Worth NF, Rolfe BE, Song J, Campbell R. Vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in culture is associated with reorganization of contractile and cytoskeletal proteins. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2001;49:130–145
35. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1092–1105
36. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone*. 2002;31:296–302
37. Yagami K, Suh JY, Enomoto-Iwamoto M, Koyama E, Abrams WR, Shapiro IM, et al. Matrix GLA protein is a developmental regulator of chondrocyte mineralization and, when constitutively expressed, blocks endochondral and intramembranous ossification in the limb. *J Cell Biol*. 1999;147:1097–1108
38. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386:78–81
39. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12:1260–1268
40. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoc A, Kilic R, et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification*1. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:57–66

41. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:317–327
42. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 support osteoclastogenesis via functional vitamin d response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem.* 2003;89:771–777
43. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnke-Dechent W. The serum protein α 2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. *J Biol Chem.* 1996;271:20789–20796
44. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003;361:827–833
45. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human α 2-HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that α 2-HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest.* 1979;64:1118–1129
46. Wang S, Chen Q, Simon TC, Strebeck F, Chaudhary L, Morrissey J, et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:2037–2049
47. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:917–928
48. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004;113:561–568
49. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003;64:2272–2279

50. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359:584–592
51. Giachelli C. The emerging Role of Phosphate in Vascular Calcification. *Kidney Int*. 2009;75(9):890-897
52. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979;66:790–796.
53. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–1528. [PubMed: 11257079] Giachelli Page 5 *Kidney Int*. Author manuscript; available in PMC 2010
54. Schoen FJ, Levy RJ. Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28-May 2, 1999. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999;47:439–465.
55. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384–391.
56. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nat Genet* 2003;34:379–381.
57. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated $\text{Ca} \times \text{P}$ product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000;54:318–324.
58. Takeda E, Taketani Y, Morita K, et al. Sodium-dependent phosphate co-transporters. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:377–381.
59. Boyer CJ, Baines AD, Beaulieu E, et al. Immunodetection of a type III sodium-dependent phosphate cotransporter in tissues and OK cells. *Biochim Biophys Acta* 1998;1368:73–83.
60. Sugitani H, Wachi H, Murata H, et al. Characterization of an in vitro model of calcification in retinal pigmented epithelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:48–56.

61. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002; 33: 462-465.
62. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 1623-1628.
63. Ix JH, Shlipak MG, Katz R et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 412-420.
64. Wang AY, Wang M, Woo J 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: 159-168
65. Russo D, Corrao S, Miranda I et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 152-158
66. Haffner D, Hocher B, Muller D et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)₂D₃. *J Hypertens* 2005; 23: 1067-1075.
67. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709-715
68. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 73: 300-307.
69. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795-804
70. Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60-71.
71. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 55-62.

72. Lindergard B, Johnell O, Nilsson BE. Studies of bone morphology, bone densitometry, and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron* 1985; 39: 122-129.
73. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1139-1150.
74. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2009 Sep;9(3):246-52.
75. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Feb;14(1):105-12
76. Orlic L, Crncevic Z, Pavlovic D, Zaputovic L. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail*. 2010 Jan;32(3):300-8.
77. Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, Akata D, Arici M, Kirazli S, Turgan C. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification, and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2009 Oct;33(10):844-54.
78. Joki N, Hase H, Imamura Y. Bone mineral density and vascular calcification. *Clin Calcium*. 2005 Jul;15(7):131-6.
79. Torun D, Sezer S, Baltali M, Adam FU, Erdem A, Ozdemir FN, Haberal M. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2005;27(2):221-6
80. Ning JP, Sun M, Toru I, Etsuo Y. The relationship between bone mineral density and secondary hyperparathyroidism bone disease. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2000 Feb 28;25(1):77-9.

81. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, Huhtala H, Airaksinen J. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jul;18(4):429-38
82. Porazko T, Kuźniar J, Kusztal M, Kuźniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, Klinger M. Increased aortic wall stiffness associated with low circulating fetuin A and high C-reactive protein in predialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(2):c81-7
83. Wang M, Wang M, Gan LY, Li SJ, Hong N, Zhang M. Vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2009;28(1):15-20
84. Riberio S, Ramos A et al. Cardiac valv calcificaion in haemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2047-2040
85. Raggi P, Boulay A, et al. Cardiac valv calcificaion in adult haemodialysis patients. A link between ESRD and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39: 695-701
86. Ikee R, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H, Hidaka S, Ohtake T, Kobayashi S. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis. *Hypertens Res.* 2010 Jun;33(6):622-6
87. Volkov MM, Smirnov AV, et al. Heart valv calcification in patients with chronic kidney disease. *Klin Med (Mosk).* 2009;87(6):31-5
88. Ikee R, Honda K, et al. Association of heart valv calcification with malnutrition-inflammation complex syndrome, beta 2 microglobulin, and carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008;12(6):464-468
89. Ayumu N, Noriaki Y, et al. Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* (2003) 14:369-373
90. Nishizawa Y, Morii H, et al. Osteoporosis and atherosclerosis in chronic renal failure. *Osteoporos Int Suppl* (1997) 7:188-192

91. Guey-Shiun Huang^{1,2}, Tzong-Shinn Chu^{3,4}, Meei-Fang Lou^{1,2}, Shiow-Li Hwang^{1,2} and Rong-Sen Yang^{5,6*}. Factors associated with low bone mass in the hemodialysis patients – a cross-sectional correlation study. BMC Musculoskeletal Disorders 2009, 10:60 doi:10.1186/1471-2474-10-60

92. Nakai T, Masuhara K, et al. Longitudinal measurement of bone mineral density at the radius in hemodialysis patients using dual-energy X- ray absorptiometry. J Musculoskel Neuron Interact 2001;2(2):163-165

93. Castillo RF, de la Rosa RJ. Relation between body mass index and bone mineral density among haemodialysis patients with chronic kidney disease. J Ren Care. 2009 Mar;35 Suppl 1:57-64.



