

Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon

Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease

ÖZ

Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Diyaliz hastalarında görülen vasküler kalsifikasyon (VK) kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. İleri yaş, diyaliz yeterliliği, D-vitamin tedavisi ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar VK için ek klinik risk faktörleridir. Bununla birlikte VK dinamik ve programlanmış bir süreçtir ve sadece pasif kalsiyum-fosfat depolanması ile açıklanamaz. Osteoprotegerin, nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatörü (RANK) ve bu molekülün reseptörü (RANKL), monosit stimule edici faktör (M-CSF) ve transkripsiyon factor bağlayıcı protein (Cbfa-1) ile birlikte VK olayında önemli rol oynamaktadır. Buna karşılık Fetuin-A, matriks Gla protein ve osteopontin VK inhibisyonunda rol almaktadır. Tanıda multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT) veya elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBCT) kullanılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Son dönem böbrek yetersizliği, Vasküler kalsifikasyon, Kardiyovasküler risk, Fetuin-A

ABSTRACT

The most common cause of death in patients with end-stage renal disease is cardiovascular (CV) disease. Vascular calcification (VC) is a CV risk factor among dialysis patients. Advanced age, dialysis adequacy, vitamin D therapy and calcium-containing phosphate binders are additional clinical risk factors associated with VC. However, VC is a dynamic and programmed process and cannot only be attributed to passive calcium phosphate deposition. Osteoprotegerin, receptor activator nuclear factor kB (RANK) and its ligand (RANKL), along with the monocyte colony stimulating factor (M-CSF) and the transcription factor core binding protein (Cbfa-1) play a pivotal role in the control of VC. In contrast, Fetuin-A, matrix Gla protein (MGP) and osteopontin (OPN) can control the inhibition of VC. VC can be diagnosed in clinical practice with multi-detector computed tomography (MDCT) and electron beam computed tomography (EBCT).

KEY WORDS: End-stage renal disease, Vascular calcification, Cardiovascular risk, Fetuin-A

GİRİŞ

Vasküler kalsifikasyon; kronik böbrek yetersizliği, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi endotel hasar oluşumu ile giden hastalıklarda sıklıkla görülen ve genç yaşlarda bile artmış morbidite ve mortalite ilişkili bir durumdur (1). Son 25 yılda yapılan çalışmalar aterosklerotik plak gelişiminde inflamasyon ve kazanılmış immünitenin büyük rol oynadığını göstermektedir (2). Vasküler kalsifikasyon (VK), diyaliz süresi ve yeterliliği, ileri yaş, serum Ca x P çarpımı ve fosfor düzeyleri, D vitamin tedavisi ve hiperparatiroidi ile ilişkili bulunmuştur.

Epidemiyolojik olarak yapılan çalışmalarda VK 15-30 yaş grubunda %30, 40-50 yaş grubunda ise %50 oranında tespit edilmiştir (3). Vasküler kalsifikasyon ile kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada evre 3-5 kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda sağlıklı popülasyona göre vasküler kalsifikasyonun arttığı gösterilmiş ve diyabetik olan KBY hastalarında VK'nın diyabetik olmayan hastalara oranla daha yüksek saptanması VK sürecinde diyabet varlığının da önemli olduğunu göstermiştir (4).

Kültigin TÜRKMEN
Halil Zeki TONBUL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi: 18.02.2010
Kabul Tarihi: 14.04.2010

Yazışma Adresi:
Kültigin TÜRKMEN
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Hemodiyaliz Sekreterliği R Blok 2. Kat
42080 Konya, Türkiye
Gsm : 0538 492 78 77
E-posta : mdk2010@yahoo.com

Vasküler Kalsifikasyon Patogenezi

Daha önceleri VK damar intima veya medya tabakasında gelişen pasif ve dejeneratif bir olay olarak değerlendirilmiş ancak son yıllarda bu olayın aktif ve programlı bir süreç olduğu bulunmuştur (5). Ateroskleroz sürecinde rol alan kronik inflamasyon aynı zamanda vasküler kalsifikasyona neden olan mekanizmaları da düzenlemektedir (6). Son dönemde yapılan çalışmalar VK gelişim sürecinde angiogenезin önemini ve osteoblast ve osteoklastların bu olaydaki etkilerini açıklığa kavuşturmuştur (7). Kardiyovasküler sistemde damar duvar kalsifikasyonu aterosklerozun geliştiği intima tabakası, Mönckeberg sklerozunun görüldüğü medya tabakası ve kalp kapakçıklarında (valvüler kalsifikasyon) görülebilir. Bu alanların dışında bazı yazarlar dördüncü olarak 'vasküler kalsifikasyonu' de VK tipi olarak kabul etmektedirler (1). Her üç kalsifikasyon türünde ortak olan angiogenез ve inflamasyonun bu sürece eşlik etmesidir (2).

Kolay anlaşılabilir olması açısından VK mekanizması damar duvarında osteogenезin aktive olması ve vasküler kalsifikasyonu engelleyen faktörlerin eksikliği olarak sınıflandırılabilir.

Damar Duvarında Osteogenезin Aktive Olması

Damar duvarında bulunan birçok hücre osteojenik ve kondrojenik hücelere diferansiyasyon olarak vasküler kalsifikasyon sürecinde rol oynamaktadır. Damar düz kas (VSMC) ve adventisyal perisit hüceleri değişime en yatkın olan ve osteojenik - kondrojenik protein yapımını üstlenen esas hücelerdir. Bu hücelerden salınan osteonektin, osteopontin (OPN), paratiroid hormon (PTH), kemik morfojenik protein-2 (BMP-2), matriks gama-karboksiglutamik asit protein (MGP) vb proteinlerin hem aterosklerotik plaklarda hem de medyal kalsifikasyon alanlarında direkt veya indirekt olarak rol aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca dolaşımda ve VK alanlarında osteoblast benzeri hüceler ile tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) pozitif osteoklast benzeri hücelerin bulunması patolojik vasküler kalsifikasyon oluşum süreci ile kemik metabolizması arasındaki sıkı ilişkiyi açığa çıkarmaktadır (8). VSMC ve osteoblastlar ortak mezenseyal öncüllerden köken almaktadır. VSMC'lerin osteoblastlara dönüşümünde RUNX2/Cfba-1 adlı transkripsiyon faktörünün rol oynadığı düşünülmektedir. Ortamda fosfat varlığında VSMC'ler osteoblastlara dönüşmekte ve mineralize matriks oluşumu gerçekleştirmektedir. Kondrosit gelişimi ile ilişkili olan transkripsiyon faktörü ise 'Sox 9' adlı faktördür (9).

Diğer taraftan osteoklastlar mononükleer hücre öncüllerinden oluşan multinükleer hücelerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda osteoklastogenезi ve osteoklast aktivasyonunu pozitif ve negatif yönde düzenleyen en az 24 değişik gen lokusunun olduğu tespit edilmiştir (8). Osteoklast maturasyonundan esas olarak sorumlu tutulan faktörler arasında monosit koloni stimüle eden faktör (M-CSF), RANK ve RANK ligand yer almaktadır. Bu sitokinler aterosklerotik plakta bulunmakta ve arteriyel duvarda kemikleşmeden sorumlu tutulmaktadır (2). Son yapılan çalış-

malar vasküler kalsifikasyon sürecinde rol oynayan ve kemik morfojenik proteinleri (BMP) adı verilen faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Kemik morfojenik proteinleri (BMPs), TGF-beta ailesine üye 30 kadar proteindir. Bu proteinler adlarını kemik yapımı ile ilgili görevlerinden almalarına karşın birçok dokunun gelişim sürecinde rol oynamaktadırlar. BMP'nin hücre üzerine etkileri kendileri özgül olan BMP reseptör 1 ve 2 üzerinden olmakta ve bu reseptörlerin aktive olmasıyla 'Smad' adı verilen düzenleyici transkripsiyon faktörlerinin etkisi başlamaktadır (9). Vasküler kalsifikasyon gelişim sürecinde rol alan en önemli kemik morfojenik protein alt tipleri BMP-2 ve BMP-7'dir. Her iki protein de hem kemik hem de diğer birçok organ oluşumunda gereklidir. BMP-2 vasküler kalsifikasyonu indüklerken, BMP-7 bu süreci inhibe etmektedir (9).

Vasküler Kemikleşmede OPG/RANKL/RANK Sisteminin Rolü

Tümör nekrozis faktör-(TNF-alpha), ailesinden olduğu tespit edilen OPG, RANK, RANKL; hem osteoklast fonksiyonlarını hem de T ve B hücelerinin immünomodülatör etkilerini düzenlemede görev almaktadır. Kemik kökenli osteoblast ve osteoklast öncüllerinin damar duvarında ve kemik iliğinde mevcut bulunan VSMC ile birlikte M-CSF ve RANKL salgıladıkları ve bu iki proteinin osteoklast öncülleri üzerinde bulunan özgül reseptörler yardımı ile osteoklastogenез ve kemik yıkımında rol oynadığı bulunmuştur. Damar düz kas hüceleri (VSMC), endotelial hüceler, osteoblastlar ve bunların öncül hüceleri protein yapısında olan OPG salgılamaktadır (10). OPG, RANKL ile birlikte kendileri için uygun reseptör olan RANK için yarışmaktadır. OPG hem damar duvarında hem de dolaşımda çözünür olarak bulunabilir ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK molekülüne bağlanarak RANKL-RANK etkileşimini inhibe ederek osteoklastogenезi önleyebilmektedir. Bunlara ek olarak OPG, TNF aracılı apoptoz indükleyen ligand (TRAIL) üzerinden apoptozu inhibe edebilmektedir. Normal damar duvarında OPG düzenli olarak salgılanırken RANKL-RANK genellikle saptanamaz. Buna karşılık hem OPG hem de RANK ve RANKL intimal aterosklerotik kalsifiye plaklarda tespit edilebilmiştir (11,12).

Koroner arter hastalığı ve koroner arter kalsifikasyonu bulunan kimselerde OPG düzeyinin yüksek olduğu ve bu miktarın kalsifikasyon düzeyi ile korrle olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Osteoklast diferansiyasyonu ve erken matürasyonu için RANKL ve M-CSF birlikte hareket etmektedir. RANKL yokluğunda M-CSF tek başına osteoklast transformasyonunu gerçekleştiremez (8,13).

RANKL, TNF alfa ailesine üye olan ve T hücre, osteoblast ve stromal hüceler tarafından salınan bir proteindir. RANKL mononükleer hücre öncülleri üzerinde bulunan RANK isimli membran yüzey reseptörüne bağlanarak hücre değişim ve gelişimi için gerekli birçok intrasellüler uyarıları harekete

geçirir. RANK, CD-40 molekülüne fenotipik olarak benzer ve ikincil mesajcı olarak TNF reseptör aktive eden faktörü (TRAF) kullanır. Bilinen altı farklı TRAF molekülünden osteoklastların sitoskeletal organizasyonu ve resorbtif aktivitesinden sorumlu en önemli rol oynayanı TRAF-6 dır. RANKL osteoklastlarda NF-kB'yi genellikle TRAF-6 üzerinden etkinleştirmekte ve bunun sonucunda NF-kB nükleusa geçerek uygun genleri aktive etmektedir. RANKL'ın osteoklastlarda ikincil mesajcı olarak kullandığı bir diğer yolak C-jun ile ilişkilidir (8).

RANK/RANKL/OPG sistemi M-CSF ile birlikte kemik homeostazında kritik öneme sahiptir. Birçok osteotrofik molekül etkilerini RANKL ve/veya OPG ekspresyonu düzenlemek suretiyle göstermektedir. RANKL yapımı; kalsitriol (vitamin D), kalsiyum, parathormon (PTH), glukokortikoidler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, prostoglandin E2, TNF-alfa, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-11 etkisi ile artmaktadır (TabloI). Bunlardan bazıları (kalsitriol, PTH, glukokortikoidler, prostoglandin E2, IGF-1) aynı zamanda OPG yapımını da baskılamaktadır (14,15).

Tablo I: Vasküler kalsifikasyon risk faktörleri.

Modifiye edilebilir risk faktörleri	Modifiye edilemeyen risk faktörleri
Serum kalsiyum düzeyi	Yaş
Serum fosfat düzeyi	Cinsiyet
Ca X P ürünü	Genetik Faktörler
Oral kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları	
Hiperparatiroidizm	
Vitamin D kullanımı	
Dislipidemi	
İnflamasyon	
Oksidatif stres	
Warfarin	
Homosistein	
Leptin	
Artmış demir yükü	

Vasküler Kalsifikasyonu Engelleyen Faktörlerin Eksikliği

Daha önceki yıllarda VK'nın basitçe serum kalsiyum-fosfor dengesine bağlı olduğu düşünülmüş ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda bu sürecin oluşumunu önleyen birçok mineral (sitrat, magnezyum gibi) ve spesifik proteinin yer aldığı tespit edilmiştir. Ektopik kalsifikasyonun engellenmesinde rol alan negatif düzenleyiciler arasında fetuin A, MGP, OPG, OPN, BMP-7, PTHrp ve inorganik pirofosfat sayılmaktadır.

FetuinA(alpha-2Heremans-Schmid glikoproteini); plasmada bulunan, apatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek kalsifikasyonu önleyen glikoprotein yapısında bir moleküldür. Fetuin-A ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetersizliği olan bireylerde serum Fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (8). Serum Fetuin A ve CRP arasındaki ilişki temel alınarak yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı mortalitenin inflamasyonla ilişkili prediktörü olarak tanımlanabileceği ifade edilmiştir (16). Bunlara ek olarak Fetuin-A düşüklüğü ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyonu ve Fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli bir göreve sahip olduğunu tespit edilmiştir (17).

MGP; düşük molekül ağırlığına sahip bir protein olup, esas fonksiyonu glutamik asit kalıntılarını K vitaminine bağımlı gama karboksilaz aktivitesiyle işlevsel hale getirmektir. MGP'nin normalde arteriyel damar duvarında bulunduğu ve yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda bu miktarın arttığı tespit edilmiştir. Son kanıtlar MGP'nin mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünü BMP-2 üzerinden engellediği ve böylece damar duvarında gelişen mineralizasyonu önlediği gösterilmiştir (18,19).

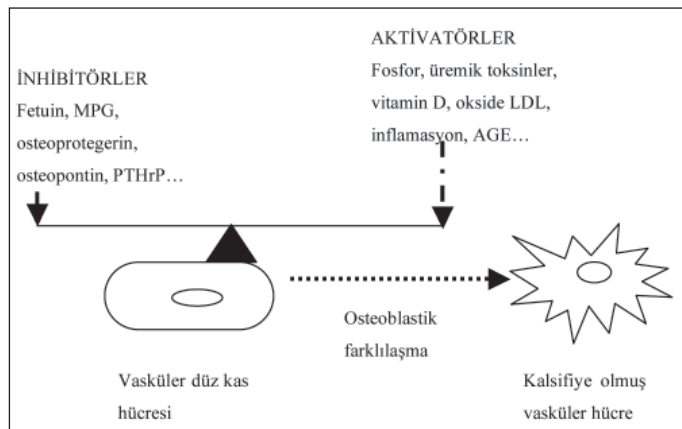
OPN; matriks proteini olup kalsifikasyonu önleyen bir diğer önemli moleküldür. OPN üzerinden gelişen osteoklastik kemik yıkımının bir diğer mekanizması da kemik rezorpsiyonu için asidik mikroortam oluşturan karbonik anhidraz 2 enziminin yapımının arttırılmasıdır. OPN ayrıca apatit kristallerine bağlanmak suretiyle mineralizasyonu direkt olarak da engelleyebilmektedir (8).

OPG; TNF ailesine ait osteoblast kökenli vasküler kalsifikasyon inhibitörü olup bu görevi osteoklast değişimini ve aktivasyonunu inhibe ederek yerine getirmektedir (8).

İnflamasyon ve Vasküler Kalsifikasyon

Malnütriyon-inflamasyon-ateroskleroz baş harflerinden oluşan MIA sendromu ilk kez 1998 yılında Bergström ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır. KBY hastalarındaki artmış proinflamatuvar sitokinler ile malnütriyon ve erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkinin kurulduğu bu sendromda malnütriyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, birer morbidite ve mortalite nedenidir. Yapılan çalışmalarda MIA komponentlerinin tümünü taşıyan KBY hastalarının yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kalsifikasyon gelişim sürecinde inflamasyonun önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır. Tüm patolojik vasküler kalsifikasyon örneklerinde inflamasyon erken dönemde saptanmıştır. Buna örnek olarak sarkoidoz, tüberküloz ve malignitelerde olduğu gibi kronik inflamasyon alanlarında görülen yumuşak doku kalsifikasyonu verilebilir.

Bu nedenle inflamasyonun kemik yapım ve yıkım sürecinin birçok aşamasında rol oynadığı ve özellikle VSMC'nin osteojenik hücelere dönüşümünde, osteoblastik öncül hücrelerin oluşumunda ve hidroksiapatit kristallerinin bu hücelere çökmesinde görev aldığı bildirilmiştir (35). Buna karşılık kemik kaybında rol oynayan birçok inflamatuvar sitokin osteoklastogenezde de söz sahibidir (Şekil 1). Örneğin proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF-alfa'nın etkisiyle vasküler hücelerden OPG ve RANKL ekspresyonunun arttığı buna karşılık TGF-beta ve PPAR-gama vb. antiinflamatuvar sitokinlerin OPG yapımını baskıladığı tespit edilmiştir. İnterferon-gama ise NF-kB tarafından uyarılan OPG/RANK/RANKL sistemini inhibe ederek osteoklastogenez baskılamaktadır (35).



Şekil 1: Vasküler kalsifikasyonun mekanizması

PTHrP: Parathyroid hormone related peptide, **MPG:** Matrix Gla protein, **AGE:** Advanced glycation end products

Vasküler Kalsifikasyon Risk Faktörleri ve Klinik Önemi

Vasküler kalsifikasyon ve osteoporoz sıklıkla aynı hasta grubunda görülür ve bu bireyler yaşlılık, östrojen eksikliği, kronik böbrek yetersizliği, inflamatuvar hastalıklar ve glukokortikoid kullanımı gibi benzer risk faktörlerine sahiptirler (20).

Vasküler kalsifikasyon gelişimde serum mineral dengesi kritik öneme sahiptir. Daha önceki yıllarda basit mantıkla serum fosfat yüksekliğinin mineralizasyonda rol oynadığı düşünülmüş ancak yapılan deneysel çalışmalarda ekstrasellüler fosfatın damar düz kas üzerine olan etkileri keşfedilmiştir. İnorganik pirofosfat ve bunun seviyesini ayarlayan nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz (NPP) enzimi kalsiyum depolanmasını önlemede büyük öneme sahiptir. Pirofosfat damar duvarında VK için gerekli olan çekirdek oluşumunu ve kalsiyum çökmesini engellerken aynı zamanda VSMC'in osteojenik hücre dönüşümünü önlemektedir. İnsanlarda NPP enzim eksikliği yaygın medyal kalsifikasyon ve erken yaşta kardiyovasküler ölümle sonuçlanan 'infantil idyopatik arteriyel kalsifikasyon' adlı hastalığa neden olmaktadır (8).

Metabolik hastalıklar ve ateroskleroz ile ilişkili durumlarda görülen arteriyel kalsifikasyon gelişim sürecinde minerallerin tetiklediği aktif hücresel mekanizmaların yanı sıra pasif mekanizmaların da önemi göz ardı edilemez. Bu durumlarda apoptotik hücre kalıntıları ve kolesterol kristalleri kalsifikasyon için yatak görevi görürler (21).

Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda total vücut kalsiyum dengesini sağlamaya yönelik tedavi modaliteleri, VK (özellikle medyal) gelişim ve ilerlemesini yavaşlatmaktadır (22). Yine son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş bireylerde kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarının veya hemodiyaliz sırasında yüksek miktarda kalsiyum içeren diyalizat kullanımına bağlı olarak VK'nın hızla ilerlediği gösterilmiştir (23). Diyaliz hastaları koroner arter kalsifikasyonunun (KAK) varlığı ve ilerlemesi açısından değerlendirildiğinde kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların, kalsiyum içermeyenlere oranla (Sevalemer) daha riskli oldukları saptanmıştır (24). K/DOQI kılavuzunda serum fosfor düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olan KBY hastalarında diyetdeki günlük fosfor miktarının 800-1000mg olacak şekilde ayarlanması gerektiği ve kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıları ile birlikte günlük toplam 2 gr elementer kalsiyum alımının aşılması önerilmektedir (25). Yapılan klinik çalışmalarda vitamin D tedavisinin devam eden vasküler kalsifikasyonu hızlandırdığı ve bu etkiden hiperkalsemi ve artmış Ca x P çarpımının sorumlu olduğu saptanmıştır (26). K/DOQ kılavuzunda plazma kalsiyum düzeyi 8,4-9,5 mg/dl arasında, Ca x P çarpımının 55'in altında tutulması ve serum Ca düzeyi 10,2 mg/dl'nin üzerinde olması halinde D vitamini ve kalsiyum içeren preparatların kesilmesi önerilmektedir (27). Mizobuchi ve arkadaşlarının üremik ratlar üzerinde yaptığı ve VK üzerine doxerkalsiferol, kalsitriol ve parikalsitolün etkilerinin araştırıldığı çalışmada kalsitriol, Ca x P çarpımını ve aortik kalsiyum miktarını anlamlı oranda arttırırken, parikalsitol tedavisinin bu iki parametre üzerine etkisi olmamıştır. Dokserkalsiferol tedavisi ile Ca x P çarpımı ve aortik kalsiyum miktarının arttığı tespit edilmiş ve doz azaltılması sonrası Ca x P çarpımı parikalsitol ile elde edilen değere ulaşmasına rağmen VK doxerkalsiferol kullanılanlarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu deneysel çalışma ile farklı D vitamin analoglarının parathormon ve Ca x P çarpımı düzeylerinden bağımsız olarak VK'nu etkiledikleri gösterilmiştir (28). Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi kontrolünde günümüzde kullanılmaya başlanılan kalsimimetik ilaçlar ile yapılan çalışmalar KAK skorunun Cinacalcet tedavisi ile tedavi almayan gruba göre gerilediği saptanmıştır (29). Bu konuda yapılan deneysel çalışmada da Cinacalcet ile aorta ve kalpte kalsifikasyonun gerilediği tespit edilmiştir (30).

Vasküler Kalsifikasyonun Görüntülenmesi ve Klinik Uygulamaları

Geçmişte vasküler kalsifikasyonu tespit edip değerlendirmek için floroskopi, dijital anjiyografi vb. birçok görüntüleme yöntemi kullanılmış fakat tatmin edici sonuçlar elde

edilememişti. EBCT ve multi dedektör BT'nin (MDCT) keşfi ile bu arayışlar son bulmuştur. EBCT ve MDCT teknikleri kullanılarak damar kalsiyum skorlaması yapılabilen ve kantitatif değerler elde edilebilmektedir (31). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı değerlendirilmesinde koroner kalsiyum skorlaması oldukça sensitif bulunmuştur (32). Bilgisayarlı tomografi teknikleri medyal-intimal kalsifikasyon arasındaki ayırımı yapmada başarılı değildir. Halbuki prognoz açısından bu ayırımın yapılması önemlidir. EBCT koroner kalsiyum skorları 0-10 arasında olan hastalar, düşük olasılıkla tıkaçıcı koroner arter hastalığına sahiptirler. Kalsiyum skoru 11-100 arası ve 101-400 arası değerler ise sırasıyla hafif ve orta derecede aterosklerotik plak ile uyumludur. Kalsiyum skoru 400 ve üzerinde olan hastalar asemptomatik bile olsalar yaygın aterosklerotik plak varlığından şüphelenilmeli ve gerekli kardiyak incelemeler yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda koroner arter kalsifikasyon varlığı kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hastalar koroner anjiyografi ve EBCT ile değerlendirilmişler ve kalsiyum skoru medyan değer olan 75,3 hastaların, medyan değerinin altında olanlara göre altı kat daha fazla miyokard infarktüsü veya kardiyak ölüm riskine sahip oldukları tespit edilmiştir (33). Son dönemde mutlak kalsiyum skorunun yanısıra yaşa ve cinsiyete göre beklenen kalsiyum skorundan daha yüksek değerlerin kısa sürede yaşanabilecek kardiyak olay ve ölüm için güçlü bir prediktör olduğu saptanmıştır (34).

KAYNAKLAR

1. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, Weissberg PL: Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:379-388
2. Ross R: Atherosclerosis --an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
3. Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA: Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant and parathyroidectomy. *Radiology* 1976; 121:315-321
4. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R: Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:507-513
5. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336, 1276-1282
6. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick, LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB: Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 11201-11206
7. Collett GD, Canfield AE: Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circ Res* 2005; 96: 930-938
8. DelleGrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan. S: Molecular determinants of vascular calcification: A bench to bedside view. *Current Molecular Medicine* 2006; 6: 515-524
9. Hruska KA, Suresh M, Saab G: Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 2005; 97:105-114
10. Kazama JJ: Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2004; 13:411-415
11. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ: Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1998-2003
12. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192:463-474
13. Gyda M, Corisdeo S, Zaidi M, Troen BR: Macrophage colony-stimulating factor suppresses osteoblast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285:328-334
14. Ahlen J, Andersson S, Mukohyama H, Roth C, Backman A, Conaway HH, Lerner UH: Characterization of the bone-resorptive effect of interleukin-11 in cultured mouse calvarial bones. *Bone* 2002; 31:242-251
15. Aubin JE, Bonnellye E: Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11:905-913
16. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahn-Dechent W: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357-366
17. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahn-Dechent W, Chen NX: Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67(6):2295-2304
18. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan, CM: Matrix gla protein is regulated by a mechanism functionally related to the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277:736-740
19. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386:78-81
20. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW: Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:271-276
21. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in

- vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 24 87:1055-1062
22. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245-252
23. Raggi P. Effects of excess calcium load on the cardiovascular system measured with electron beam tomography in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17: 332-335.
24. Nemeth EF, Bennett SA: Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1923-1925.
25. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4 suppl 3):S1-S153
26. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P: Vascular calcification in long term haemodialysis patients in a single unit: A retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77:37-43
27. Moe SM, Chertow GM, Cobum JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney Int* 2005; 67: 760-771
28. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E: Differential effects of Vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72:709-715
29. Tsuruta Y, Ohbayashi T, Fujii M, Myochin H, Mizutani R, Narita M, Maeda K: Change in coronary artery calcification score due to cinacalcet hydrochloride administration. *Ther Apher Dial* 2008; 1: 34-37
30. Kawata T, Nagano N, Obi M, Miyata S, Koyama C, Kobayashi N, Wakita S, Wada M: Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. 1: *Kidney Int* 2008; 74:1270-1277
31. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228:826-833
32. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43:1663-1669
33. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J: Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 285-290
34. Raggi P, Callister TQ, Coool B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ: Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101:850-855
35. Deric U, El Nahas AM: Vascular calcifications in uremia: Old concepts and new insights. *Semin Dial* 2006; 19(1):60-68