

# Kalcifikace koronárních tepen v predialýze – ovlivnění reziduální funkce ledvin a celkové mortality pacientů

Lamarche MC, Hopman WM, Garland JC, et al. Relationship of coronary artery calcification with renal function decline and mortality in predialysis chronic kidney disease patients.

*Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1715–1722.

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) se řadí mezi hlavní příčiny mortality u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD).<sup>1</sup> Vyšší četnost úmrtí na KVO je u pacientů mimo jiné způsobena vyšším výskytem netradičních rizikových faktorů, jako je kalcifikace koronárních tepen (coronary artery calcification, CAC), které jsou asociovány s abnormální homeostázou kalciofosfátového metabolismu (chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD), dále pak současně s vysokou prevalencí tradičních framinghamských rizikových faktorů.<sup>2,3</sup>

U pacientů s CKD je přítomna vyšší prevalence a závažnost CAC ve srovnání s kontrolními skupinami podle věku a pohlaví.<sup>4</sup> Již v práci amerických autorů byla u pacientů s mírnou či středně závažnou renální dysfunkcí popsána 2,2krát–6,4krát vyšší pravděpodobnost přítomnosti CAC než u jedinců s normální odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration rate, eGFR).<sup>5</sup> Mezi důležité prediktory závažnosti CAC u populace nemocných s CKD bez nutnosti dialyzační léčby patří přítomnost diabetes mellitus či vazba na pohlaví, avšak samotná úroveň renální funkce s ní není důsledně spojena.<sup>6,7</sup> Mezi prediktory ovlivňující progresi CAC se řadí vstupní skóre CAC, vstupně nižší eGFR, vyšší fosfatemie a přítomnost typických kardiovaskulárních rizikových faktorů, zahrnujících mužské pohlaví a diabetes mellitus.<sup>8</sup>

Skóre CAC vyjadřuje množství vápníku v aterosklerotických plátech koronárních tepen pomocí multidetektorové výpočetní tomografie (CT) s dobrou rozlišovací schopností i u pohybujících se orgánů. Vyšetření pomocí nativní CT koronárních tepen je synchronizováno s EKG křivkou k přesnému zobrazení koronárních kalcifikací. Hodnota skóre je výsledkem součtu plochy kalcifikací na získaných CT obrazech vynásobeného kofaktorem, jehož hodnota vychází z denzity kalcifikace. Vyjadřuje se jako Agatstonovo skóre – bezrozměrné číslo, nezávislý faktor hodnotící riziko KVO (0 – velmi nízké riziko, 1–10 –

nízké riziko, 11–100 – zvýšené riziko, 101–400 – vysoké riziko, ≥ 401 – velmi vysoké riziko). Zvýšené skóre CAC je nezávislým rizikovým faktorem mortality jak u všeobecné populace,<sup>9</sup> tak u pacientů s CKD či s terminálním selháním ledvin (ESRD).<sup>10</sup>

CAC jsou rozsáhlejší, a navíc častěji pozorovány u pacientů s onemocněními ledvin asociovanými s akcelerovanou aterosklerózou ve srovnání s jinými příčinami vedoucími k poškození ledvin.<sup>11</sup> Je tedy zřejmé, že progresi kalcifikací v ledviněm cévním řečišti je jednou z kauzálních příčin progresi CKD do ESRD. S narůstajícím počtem nemocných s CKD v populaci všeobecně stoupá zájem o vyhledávání faktorů zamezujících zhoršení funkce ledvin, a to zejména pak u pacientů v predialýze.

Dosud nebylo popsáno, zda závažnost koronárních kalcifikací, vyjádřená pomocí skóre CAC, je v dlouhodobém horizontu spojena s progresí CKD do ESRD. Cílem prospektivní studie bylo vyhodnocení asociace CAC s poklesem renální funkce, s rozvojem ESRD a celkové mortality.

V období od června 2005 do března 2007 bylo v kanadské nemocnici Kingston General Hospital (KGH) zařazeno do sledování 178 bělošských pacientů s přítomností rizikových faktorů CAC bez anamnézy KVO<sup>6</sup> nebo s přítomností CAC v souvislosti se zásobami vitaminů D či K.<sup>12</sup> Kritérii pro zařazení do studie byly věk nejméně 18 let, přítomnost CKD 3.–5. stadia podle mezinárodních guidelines (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI), neužívání warfarinu v anamnéze. Klinická data byla hodnocena na základě anamnézy pacienta a přehledu jednotlivých sledovaných parametrů zahrnujících věk, pohlaví, diabetes mellitus, hyperlipidemii, KVO (symptomy anginy pectoris nebo srdečního selhání, anamnéza kardiovaskulární příhody), onemocnění periferních tepen (anamnéza tranzitorní ischemické ataky či cévní mozkové příhody, klaudikací), arteriální hypertenzi, kouření (alespoň jedna cigareta denně během předchozích šesti měsíců), užívání kalcitriolu,

kalciových vazáčů fosfátů nebo vitamínu D, dodržování omezení příjmu vápníku či fosforu ve stravě. Jednotlivé laboratorní nálezy byly zprůměrovány za období posledních šesti měsíců (sérová koncentrace fosforu – P, sérová koncentrace vápníku korigovaná na koncentraci albuminu, parathormon 2 – PTH, alkalická fosfatáza – ALP a C-reaktivní protein – CRP) nebo získána jako samostatná měření (množství subkarboxylovaného osteokalcinu – % ucOC, osteoprotegerin – OPG, kalcidiol, kyselina močová, hořčík, poměr koncentrace albuminu/kreatininu v moči – UACR, koncentrace kreatininu v séru – sCr). Veškeré analýzy pak byly dokončeny v laboratoři KGH k eliminaci mezilaboratorních odchylek.

U všech účastníků studie byly CT vyšetřením hodnoceny CAC, kontrolní CT skeny v roce 2009 (po přibližně třech letech od ukončení studie) byly provedeny celkem u 94 pacientů.

Ze 178 původně zařazených pacientů bylo 10, respektive 18 pacientů vyloučeno ze sledování v průběhu dalších pěti a deseti let. Průměrný věk zařazených pacientů byl 61 let (od 22 do 85 let), s téměř polovinou (46 %) nad 65 let. Průměrná eGFR byla 26 ( $\pm$  12) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jednalo se převážně o muže (62 %), téměř polovina měla diabetes (44 %) a většina z nich měla arteriální hypertenzi (93 %). Třiapadesát sledovaných pacientů (30 %) mělo CKD 3. stadia, 90 (51 %) CKD 4. stadia a 35 (20 %) se nacházelo v nejpokročilejším stadiu chronického onemocnění ledvin, tedy CKD 5. stadia. Zatímco sledované laboratorní parametry se významně lišily, rozdíly skóre CAC mezi jednotlivými stadii CKD nebyly statisticky významné ( $p = 0,92$ ).

Zastoupení ESRD u přeživších pacientů činilo 33 % ( $n = 58$ ) a 50 % ( $n = 89$ ) po pěti, resp. deseti letech. Nezávislémi prediktory rozvoje ESRD po pěti letech byly UACR a eGFR. Po deseti letech sledování eGFR již

dále nepředstavovala signifikantní faktor, ale zvyšující se skóre CAC bylo nezávislým prediktorem rozvoje ESRD (poměr šancí [OR] 2,3, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,07–4,93).

Podle modelu stratifikujícího pacienty na základě kategorií CAC účastníci s nižším skóre CAC měli delší čas do rozvoje ESRD ( $p = 0,078$ ). Ačkoliv se tento trend týkal většiny pacientů, 25 pacientů s minimálním CAC (1–9) mělo nejvyšší zastoupení, co se týče rozvoje ESRD. Tato kohorta pacientů s nejnižším CAC byla nejmladší a měla nejzávažnější parametry CKD-MBD (zahrnující ALP, fosfor, součin CA  $\times$  P, PTH a UACR, nejnižší eGFR a kalcidiol) ve srovnání s ostatními kategoriemi CAC. V této skupině pacientů byla přítomna signifikantně významná progresse CAC, s nejvyššími procentuálními ročními změnami ( $p = 0,006$ ).

U 71 pacientů, kteří nedospěli do ESRD, byl průměrný procentuální pokles eGFR po pěti letech 15 %. Zvyšující se hodnoty PTH, UACR a skóre CAC byly nezávislými prediktory poklesu eGFR po pěti letech.

Mortalita po pěti, resp. deseti letech činila 15 % ( $n = 27$ ) a 30 % ( $n = 54$ ). Mezi prediktory mortality po pěti letech patřil věk, přítomnost diabetes mellitus a eGFR, po deseti letech pak navíc skóre CAC.

Podskupina 94 pacientů absolvovala kontrolní CT vyšetření s vyhodnocením skóre CAC v následném průměrném období sledování 36,5 ( $\pm$  5,8) měsíce. Vstupní univariální analýza k identifikaci faktorů spojených s minimálně 15% progresí kalcifikací ukázala významnou asociaci s eGFR, indexem tělesné hmotnosti (BMI), ALP, P, % ucOC, CRP a UACR. Následující multivariální analýza s ročním hodnocením vývoje CAC identifikovala UACR a % ucOC jako nezávislé prediktory progresse kalcifikace, nikoliv však vstupní CAC.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Magdaléna Dušejovská, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

*Cílem komentované práce bylo posoudit vztah mezi skóre CAC a poklesem renální funkce, rizikem rozvoje ESRD a celkové mortality po pěti, resp. po deseti letech u pacientů s CKD 3.–5. stadia. Z výsledků studie je zřejmé, že CAC jsou asociované s poklesem renální funkce, rozvojem ESRD a ovlivněním celkové mortality u pacientů s CKD 3.–5. stadia.*

*Výsledky studie dále potvrzují výstupy z předchozích studií, jež ukázaly, že zvýšené skóre CAC je nezávislým rizikovým faktorem pro ovlivnění celkové mortality u nemocných s CKD nebo ESRD.<sup>13</sup> Zatím žádná dosud provedená studie neprokázala vztah mezi závažností CAC a dlouhodobým poklesem renální funkce a rozvojem ESRD, kromě jediné studie hodnotící pokles renální funkce pouze po jednorocím sledování.<sup>14</sup>*

*Skóre CAC bylo nezávislým prediktorem poklesu eGFR po pěti letech a rozvoje ESRD po deseti letech. Při rozdělení pacientů do podskupin byla vyšší hodnota skóre CAC všeobec-*

*ně spojena s progresí CKD do ESRD. Výjimku představovala skupina 25 pacientů s minimálními kalcifikacemi (skóre 1–9), kteří měli časnější rozvoj ESRD oproti pacientům se závažným stupněm kalcifikací. Analýza této podskupiny pacientů identifikovala kohortu jedinců mladšího věku s vyšší zátěží typickými rizikovými faktory onemocnění ledvin, jako jsou nejnižší eGFR a nejvyšší UACR, stejně tak nejpokročilejší stadia CKD-MBD (zahrnující nejvyšší koncentrace ALP, fosfatemii a kalciofosfátový součin) a nejvyšší procentuální roční navýšení závažnosti CAC. Z těchto kategorií pouze věk, kalcidiol, fosfatemie, UACR a největší procentuální změny CAC dosáhly významnosti mezi stupni (kategoriemi) CAC. Důvod pro vyšší zastoupení ESRD v této podskupině je pravděpodobně multifaktoriální s podílem typických parametrů CKD (UACR a eGFR), mladšího věku pacientů s delší dobou přežití, s přítomností pokročilejšího stadia CKD-MBD, a dále částečně z důvodu progresse CAC.*

V komentované práci byly parametry CKD-MBD a další kostní markery (OPG, % ucOC) nezávislými prediktory ESRD po pěti i deseti letech.

Podobně jako v předchozích publikovaných pracích nebyla v této studii závažnost CAC asociována s eGFR či stadiem CKD.<sup>8,11,15</sup> Naproti tomu výsledky jiných studií prokazují lineární vzestup v závažnosti CAC se zhoršující se renální funkcí.<sup>4,7</sup> Tato diskrepance nálezů může pramenit z faktu, že CAC je multifaktoriální etiologie zahrnující současně mediální a intimální kalcifikace a nejedná se o statickou proměnnou. Navíc eGFR a stupeň CAC mohou být asociovány s jinými markery poklesu renální funkce (např. UACR nebo CKD-MBD) či s dalšími faktory vázanými k CAC jako diabetes mellitus<sup>16</sup> nebo užívání statinu,<sup>17</sup> jež oba mají zvyšující se prevalenci se zvyšující se zátěží CAC v populaci.

Kalcifikace cév jsou silně asociovány s CKD-MBD.<sup>18</sup> CKD-MBD je známým důsledkem CKD, markery CKD-MBD se ukázaly být důležitými v závažnosti CAC a jejich progresi u CKD i pacientů s ESRD. Celkově vzato, nálezy v této práci v kombinaci s jinými studiemi vyzdvihují roli pokročilého onemocnění ledvin (dáno nízkou eGFR a signifikantní albuminurií) a CKD-MBD odchylek v progresi CAC. Navíc je potřeba považovat vztah mezi CKD a CAC za vzájemně provázaný, spojený se zhoršováním renální funkce a následně s CKD-MBD podporující kalcifikace. Tyto nálezy zdůrazňují CKD-MBD a její regulátory jako potenciálně modifikovatelné cílové parametry v prevenci progresi CAC.

Při hodnocení výsledků studie si musíme být vědomi celé řady limitujících faktorů. Kontrolní CT skenování bylo provedeno pouze u zhruba poloviny účastníků studie, což omezuje možnost zahrnout tuto proměnnou do multivariační analýzy. Nálezy prezentované zejména v kohortě pacientů s výskytem minimálních kalcifikací, kteří měli nejvyšší procento CAC progresi s následným rozvojem ESRD, zdůrazňuje potřebu opakovaného měření CAC ve stratifikaci rizika rozvoje ESRD. Použití Agatstonovo skóre k hodnocení CAC může být variabilnější a méně spolehlivé než volumetrická metoda. Konečně studie byla demograficky omezena na bělošskou populaci. Z výsledků jiných publikovaných studií je zřejmé, že bělošská populace má přinejmenším stejné zastoupení CAC ve srovnání s Afroameričany, obyvateli USA čínského původu nebo s hispánskou populací.<sup>19</sup>

Závěrem lze shrnout, že skóre CAC je asociováno s akcelerovaným poklesem renální funkce, s kratší periodou do rozvoje ESRD a se zvýšenou celkovou mortalitou u nemocných s CKD 3.–5. stadia. Na základě předchozích znalostí vztahu mezi nižší eGFR a odchylkami CKD-MBD, asociace mezi parametry CKD-MBD se závažností CAC v této studii prokázané asociace skóre CAC s rizikem rozvoje ESRD a celkovou mortalitou společně zdůvodňuje, že důležitější management léčby zaměřený na faktory ovlivňující kalcifikace cév by mohl poskytnout terapeutické možnosti v prevenci progresi CKD a rozvoje ESRD, v konečném důsledku může také vést ke snížení celkové mortality.

#### LITERATURA

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047.
2. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397–1406.
3. Liu M, Li XC, Lu L, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2918–2926.
4. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:519–526.
5. Roy SK, Cespedes A, Li D, et al. Mild and moderate pre-dialysis chronic kidney disease is associated with increased coronary artery calcium. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:719–724.
6. Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2008;52:849–858.
7. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1892–1900.
8. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1968–1973.
9. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285–1292.
10. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:419–425.
11. Piers LH, Touw HR, Gansevoort R, et al. Relation of aortic valve and coronary artery calcium in patients with chronic kidney disease to the stage and etiology of the renal disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1473–1477.
12. Holden RM, Booth SL, Tuttle A, et al. Sequence variation in vitamin K epoxide reductase gene is associated with survival and progressive coronary calcification in chronic kidney disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1591–1596.
13. Dwigeli G, Cocker M, Yam Y, et al. Predictive value of cardiac computed tomography and the impact of renal function on all mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *Am J Cardiol* 2013;111:1563–1569.
14. Garland JS, Holden RM, Hopman WM, et al. Body mass index, coronary artery calcification, and kidney function decline in stage 3 to 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2013;23:4–11.
15. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol* 2007;2:635–643.
16. Chen NX, Moc SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:28–32.
17. Chen Z, Qureshi AR, Parini P, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest* 2017;47:137–148.
18. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanism in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:528–536.
19. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, et al. Incidence and progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int* 2009;76:991–998.