

BÖBREK HASTALIKLARI VE BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER ETKİLER

Günden DEĞER¹

Böbreklerin metabolik atıkların temizlenmesi, su ve tuz dengesi, kan basıncı regülasyonu ve hormon üretimi gibi çeşitli fizyolojik etkileri vardır. Hafif böbrek hastalıklarında bile bu sistemler bozularak çeşitli sistemik hastalıklara sebep olur.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), koroner arter hastalığı gelişimi için bağımsız risk faktörüdür (1).

KBH, kardiyovasküler (KV) hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastaları, tanıyı geciktirebilen ve kötü sonlanıma sebep olabilen atipik semptomlar ile başvurabilirler (2).

Renal replasman tedavilerine (RRT) ulaşılabilirliği artması ile son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) prognozu iyileşmiştir. Ancak, RRT alanlar, normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında KV ve nonkardiyovasküler nedenlere bağlı mortallite tüm yaşlarda yüksek bulunmuştur (3).

Böbrek hastalıkları ve KV sistem arasındaki ilişkinin ilk tanımlaması, Richard Bright'ın 170 yıldan uzun süre önce küçük böbrekli hastaların postmortem incelemesinde kardiyak hipertrofiyi tanımlamasına dayandırılabilir (4). Bu problem, diyaliz ile son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) hastalarının KV klinik bulgu geliştirebilecek kadar surveyinin uzaması ile daha belirgin hale gelmiştir. Prematür KV hastalıkların ilk, diyaliz popülasyonunda tanımlanmasına rağmen, böbrek fonksiyonu daha az bozulmuş olan hastalar da artmış risk altındadır (5).

Çok sayıda gözlemsel çalışmada, azalmış glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) ve proteinürinin artmış KV olay riski ile ilişkisi gösterilmiştir (1).

19 çalışmanın meta-analizinde (160.000'den fazla event) eGFR'de her 20mL/dk/1.73m² lik azalmanın major vasküler eventte (fatal/nonfatal) %50 artışa neden olduğu gösterilmiştir (6). Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium verilerine göre bilinen böbrek hastalığı olmayan kişiler arasında yüksek albüminüri artmış KV hastalık riski ile ilişkilidir (7). Normal albüminüri ile karşılaştırıldığında, mikroalbüminüri koroner arter hastalığında %50 artış ile ilişkilidir. Albüminüri ve KV risk ilişkisi GFR' den bağımsızdır (7). Endotel disfonksiyonu nedeni ile albümin ekstrasvasküler alana geçebilir. Albüminürinin azaltılmasının KV hastalık riski düşüşündeki etkisi net değildir.

KBH olmayan genel popülasyonda KV riski saptayan Framingham risk skorlaması, KBH' da KV olay tahmininde düşük etkinliğe sahiptir (8,9). eGFR ve ACR eklendiğinde KV olay riskini saptama etkinliği artar (10).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOVASKÜLER PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

KBH' da KV değişiklikler kan damarı ve kalbi içeren olarak ayrılabilir. Arterdeki patolojik değişiklikler artmış duvar kalınlığı, arteriyel sertlik (stiffness), endotel disfonksiyonu ve arteriyel kalifikasyon iken kalpteki değişiklikler miyokardi-

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gundendeger@hotmail.com

meta-analizinde normal homosistein seviyesinden %25 düşük homosistein seviyesinin koroner hastalık riskinde %11 ve inme riskinde %19 düşüş sağladığı gösterilmiştir (46).

C-Reaktif Protein ve Asimetrik Dimetilarjinin

KBH' da tipik olarak yüksek bulunan C-reaktif protein (CRP) ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasında tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitede artmış yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (47,48).

Kronik Böbrek Hastalığı İlişkili Kemik-Mineral Bozuklukları

Azalmış böbrek fonksiyonu KBH ebre3b'den sonra belirginleşen kalsiyum, fosfat, vitamin D ve parathormon (PTH) metabolizma bozukluklarına sebep olur.

Fosfat

Hiperfosfatemi, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik fenotipe geçmelerini indükleyerek artmış vasküler sertlik ve kalsifikasyona sebep olabilir. Framingham Offspring çalışmasında serum fosfat konsantrasyonunda 1 mg/dL lik artışın KV hastalık riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (49).

Fibroblast Growth Faktör 23

Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23), KBH' da serum fosfat ve PTH seviyesinden önce yükselir. Yapılan çalışmalarda KBH' da FGF23 konsantrasyonu ve tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite arasında ilişki bulunmuştur (50). Serum fosfat konsantrasyonunun aksine FGF23 arteriyel kalsifikasyon ile korele değildir (51).

Vitamin D

Aktif vitamin D konsantrasyonu KBH erken evrelerinde düşmeye başlar. Yapılan bazı çalışmalarda 25-hidroksivitamin D seviyesi ile kardiyovasküler olaylar arasında ters ilişki gösterilmiş olmasına rağmen bazı çalışmalarda ilişki saptanamamıştır (52).

Paratiroid Hormon

KBH erken evrelerinden itibaren sekonder hiperparatiroidizm saptanabilir. KBH' da PTH ve

tüm nedenlere bağlı ve KV mortalite arasında net ilişki gösterilememiş olmasına rağmen genel popülasyondaki çalışmalarda yüksek PTH konsantrasyonunun fatal ve nonfatal KV hastalığı artırdığı gösterilmiştir (53).

BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTADA SERUM KARDİYAK BİYOMARKERLERİ

KBH' da akut koroner sendrom (AKS) tanısında klinik bulgular, elektrokardiyografik değişiklikler ve kardiyak görüntüleme ile kardiyak biyomarkerler kullanılır. Ana kardiyak markerlar kardiyak troponin T (TnT) ve kardiyak troponin I (TnI)' dir ve kreatin kinazın MB izoenzimi (CK-MB) kardiyak troponin yokluğunda kullanılabilir (54). KBH' da stabil eleve troponin konsantrasyonu sıklıkla saptanır. AKS şüphesinde troponin konsantrasyonundaki 3-6 saatlik değişiklikler takip edilmelidir (55).

SONUÇ

Kronik böbrek hastaları erken evrelerde dahi aterosklerotik ve nonaterosklerotik kalp hastalığı riski altındadır. KV riski azaltmada etkili faktörler sigaranın bırakılması, kan basıncı düşüşü, LDL kolesterol seviyesinde azalma, sıkı glisemik kontrol, aneminin düzeltilmesi, KBH ilişkili kemik mineral bozukluklarının düzeltilmesidir.

Kaynaklar

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
2. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, et al. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:378.
3. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, et al: Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2034–2047.
4. Bright R: Reports of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy, London, 1827-1831, Longmans.
5. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *The Hypertension*

- Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13:I80–I93, 1989.
6. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, et al: Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all-cause mortality: a meta-analysis. *PLoS ONE* 6:e25920, 2011.
 7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375:2073–2081, 2010.
 8. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:217.
 9. Chang A, Kramer H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. *Nephron Clin Pract* 2011; 119:c171.
 10. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:514.
 11. Fishbein GA, Fishbein MC: Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med* 133:1309–1316, 2009.
 12. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:218–223, 2000.
 13. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 69:350–357, 2006.
 14. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al: Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41:S76–S79, 2003.
 15. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, et al: Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2458–2464, 2001.
 16. London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al: Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37:137–142, 1990.
 17. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al: Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 32:570–574, 1998.
 18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434–2439, 1999.
 19. Zoccali C: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens* 24:611–619, 2006.
 20. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15:218–223, 2000.
 21. 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* 27:394–401, 1996.
 22. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478–1483, 2000.
 23. Park M, Hsu CY, Li Y, et al: Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 23:1725–1734, 2012.
 24. Gross ML, Ritz E: Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia—beyond coronary heart disease. *Semin Dial* 21:308–318, 2008.
 25. Leskinen Y, Paana T, Saha H, et al: Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis* 18:429–438, 2009.
 26. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47:186–192, 1995.
 27. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al: Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 69:1839–1845, 2006.
 28. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al: Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1925–1931, 2009.
 29. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA: The epidemiology of coronary artery disease in patients on maintenance hemodialysis: implications for management. *Contrib Nephrol* 52:34–41, 1986.
 30. Pecoits-Filho R, Barberato SH: Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract* 114:c242–c247, 2010.
 31. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al: “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 54:561–569, 1998.
 32. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, et al: Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 99:393–398, 2007.
 33. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, et al: Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure—impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 118:375–380, 2007.
 34. Yetkin E, Ileri M, Tandogan I, et al: Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients. *Angiology* 51:499–504, 2000.
 35. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al: Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 365:1099–1107, 2011.
 36. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al: Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 119:1363–1369, 2009.
 37. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al: Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 145:185–196, 2006.
 38. Turnbull F: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362:1527–1535, 2003.
 39. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al: Major lipi-

- ds, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993–2000, 2009.
40. Majumdar A, Wheeler DC: Lipid abnormalities in renal disease. *J R Soc Med* 93:178–182, 2000.
 41. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al: Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 129:457–461, 1998.
 42. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al: Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518–2528, 2009.
 43. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34:125–134, 1999.
 44. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28:53–61, 1996.
 45. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al: The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 56:41–46, 1996.
 46. Danesh J, Lewington S: Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 5:229–232, 1998.
 47. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:766.
 48. Young JM, Terrin N, Wang X, et al. Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1115.
 49. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al: Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 167:879–885, 2007.
 50. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al: FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 22:1913–1922, 2011.
 51. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al: Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 83:1159–1168, 2013.
 52. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al: Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 152:307–314, 2010.
 53. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, et al: Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J* 165:655–664, 64 e1–5, 2013.
 54. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1581.
 55. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 137:425.