

Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörü: Vasküler Kalsifikasyon

“New” Cardiovascular Risk Factor in Patients with Chronic Renal Failure: Vascular Calcification: Review

Dr. Taner BAŞTÜRK^a

^aNefroloji Kliniği,
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 09.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Taner BAŞTÜRK^a
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
tanerbast@yahoo.com

ÖZET Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler hastalık oluşma riski genel popülasyondan çok daha fazladır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilen hastalar arasında koroner arter hastalık prevalansı yaklaşık %40 ve sol ventrikül hipertrofi prevalansı yaklaşık %75'tir. Kardiyovasküler hastalığa bağlı yıllık mortalite oranı %9 olup, yaklaşık ölümlerin %50'sinden sorumludur. Böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski 10-20 kat daha fazladır ki, bu hastalık grubu en riskli grup olarak kabul edilmektedir. Bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıklar klasik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni kardiyovasküler risk faktörleri ve üremi ile ilişkili faktörlerin bu hastalarda artmış kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir. Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla ekstraosseous kalsifikasyon olup, media ve intima içinde oluşarak, arteriyel elastisitede azalma ve mortalitede artma ile ilişkilidir. Risk faktörleri; ileri yaş, diyaliz tedavisinin süresi, diyabetes mellitus, artmış fosfor düzeyi, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarının dozu ve inflamasyondur. Matris Glia protein ve fetuin-A kalsifikasyon inhibitörleridir. Serum fetuin A konsantrasyonundaki azalma diyaliz hastalarında yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, özellikle koroner arterlerde yaygın vasküler kalsifikasyon genç yaş grubunda görülebilir. Bu olay sıklıkla diyaliz tedavisinden önce başlamakta ve daha sonra hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Kardiyovasküler kalsifikasyon arteriyel media, aterosklerotik plak, miyokard ve kalp kapaklarını etkileyebilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertlik ve dolaysıyla nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Valvüler kalsifikasyon sıklıkla aort kapağını etkiler, fakat aynı zamanda mitral kapağı da etkileyerek progresif stenoz ve morbiditeye katkıda bulunur. Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıların kullanılması, serum fosfat (P) ve kalsiyum fosfat (CaXP) dengesinin kontrolü arteriyel kalsifikasyonun önlenmesinde, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Vasküler kalsifikasyon, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık

ABSTRACT The risk of cardiovascular disease in patients with chronic renal failure appears to be far greater than in the general population. For example, among patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis, the prevalence of coronary artery disease is approximately 40% and the prevalence of left ventricular hypertrophy is approximately 75%. Cardiovascular mortality has been estimated to be approximately 9% per year. Dialysis patients constitute a high-risk subset of patients for developing cardiovascular disease, which accounts for nearly 50% of deaths. Chronic renal failure patients are at highest risk for cardiovascular disease which is 10 to 20 fold higher in this group. Cardiovascular disease in this population cannot be fully explained by the high prevalence of traditional risk factors. Thus, the involvement of “new” cardiovascular risk factors and uremia-related factors have been also involved to play a role in the increased cardiovascular risk in these patients. Vascular calcifications are very frequent extraosseous calcifications in patients with chronic renal disease. They occur in the intima and the media. They are associated with decreased arterial elasticity and increased mortality. The risk factors are: advanced age, duration of dialysis treatment, diabetes, increased phosphate concentration, the dose of calcium-containing phosphate binders and inflammation. Calcification inhibitors are matrix Glia protein and fetuin-A. Decreased serum fetuin-A concentration is associated with a higher mortality rate in dialysis patients. In end stage renal disease patients, extensive vascular in particular coronary artery, calcification can be observed in young age groups. This process frequently starts before the initiation of dialysis treatment and progresses rapidly thereafter. Cardiovascular calcification may affect the arterial media, atherosclerotic plaques, myocardium, and heart valves. Medial calcification causes arterial stiffness and consequently increased pulse pressure. Valvular calcification mostly affects the aortic but also effects the mitral valves in dialysis patients and contributes to progressive stenosis and associated morbidity. An important preventive measure for vascular calcification is the substitution of calcium-containing by non-calcium-containing phosphate binders.

Key Words: Vascular calcification, renal failure, cardiovascular diseases

Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir.¹ Arteriyel duvarda kemiktekine benzer biyoapatit formunda kalsiyum fosfat depolanması şeklinde tanımlanabilir.²

Hemodiyaliz ve periton diyalizi alanındaki teknolojik gelişmelere rağmen SDBY'li hastalarda beklenen yaşam süresi genel popülasyona oranla çok kısadır. Diyaliz tedavisi gören 35 yaş altındaki hastaların yıllık mortalitesi genel popülasyona göre 1000 kat daha fazladır.³

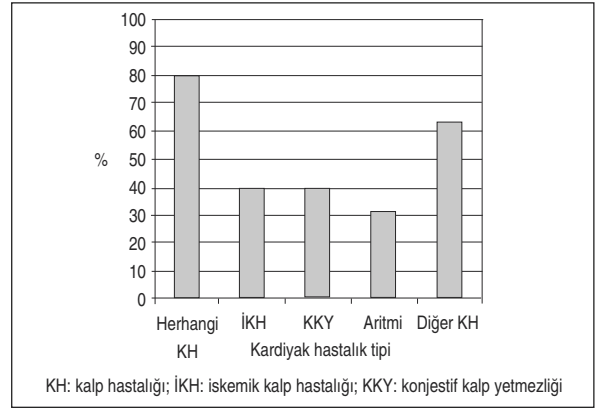
Bu hastalarda görülen mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olup, mortalitenin yaklaşık %45-50'sinden sorumludur. Bu oran normal popülasyona göre 10-20 kat daha yüksek olup, böbrek yetmezlikli hastaların hastaneye yatış nedenlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır.^{4,5}

Yaşları 50-75 arasında toplam 3553 kişinin katıldığı, kronik böbrek yetmezliği hastalığı ile KVH mortalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği Hoorn çalışması sonucunda: GFR'deki her 5 mL/dakika/1.7 m² azalmanın tüm nedenlere ve KVH'ye bağlı mortalite riskininin 1.15-1.26 kat artışına neden olduğu tespit edilmiştir.⁶

Sonuç olarak; kronik böbrek yetmezliği KVH için bağımsız bir risk faktörü olup, serum kreatinin düzeyi arttıkça kardiyovasküler mortalite ve morbidite insidansında artışa neden olmaktadır.⁷

On beş klinik merkezli, 72 hemodiyaliz ünitesini kapsayan 1846 kronik hemodiyaliz hastasından oluşan ve ortalama takip süresi 2.84 yıl olan HEMO çalışması sonucunda; hemodiyaliz hastalarının %80'inde bir kardiyak hastalık saptanmış olup, bunların %39'unu iskemik kalp hastalığı, %40'ını konjestif kalp yetmezliği, %31'ini aritmi ve %63'ünü diğer kalp hastalıkları (sol ventrikül hipertrofisi, perikardit, kapak hastalığı vb.) oluşturmaktadır (Şekil 1).⁸

Takip esnasında bu hastaların 343'ünde kardiyak nedenli ölüm olmuştur ki, bu da tüm ölümlerin yaklaşık %39.4'ünü oluşturmaktadır (iskemik kalp hastalığı kardiyak ölümlerin %61.5'ini teşkil



ŞEKİL 1: Hemodiyaliz hastalarında kardiyak hastalık tipi (HEMO çalışması sonucu).⁸

eder). Yapılan çalışmalar sonucunda klasik risk faktörlerinin hemodiyaliz hastalarında KVH'yi tahmin etmek için tek başına yeterli olmadığı gösterilmiş olup, üremik durumun kendisine spesifik ilave risk faktörleriyle ateroskleroz oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Tablo 1).⁸⁻¹⁰

Otopsi ve koroner anjiyografi çalışmaları sonucunda üremik hastalarda koroner ateroskleroz prevalansı yaklaşık %30 olup, intima ve media kalınlığında, ekstraselüler matrikste ve koroner aterosklerotik plak kalsifikasyonunda artma ve elastik liflerde azalma saptanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında dolaşımda yüksek düzeyde bulunan iyonize kalsiyumun çökmesi, mikroiinflamasyon, artmış oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin eksikliği kalsifikasyon riskinde artışa neden olmaktadır.¹¹

Günümüzde Elektro Beam bilgisayarlı tomografi (EBBT), Spiral BT gibi sensitiv yöntemler kul-

TABLO 1: Kronik böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler risk faktörleri.

Geleneksel risk faktörleri	Geleneksel olmayan risk faktörleri
Yaş	Anemi
Cinsiyet	Hipervolemik
Hipertansiyon	Hiperfosfatemi-sekonder hiperparatroidizm
Diyabetes mellitus	Hiperhomosisteinemi
Hiperlipidemi	Oksidatif stress
Sigara	İnflamasyon (IL-6, CRP, TNF- α)
Fiziksel aktivite-obezeite	Metabolik ürünler (ADMA, AGE)
Aile anamnezi	Malnütrisyon

lanılarak koroner damar kalsiyum içeriği ölçülebil-
mekte ve aterosklerotik plak yükü hakkında sağ-
lıklı bilgi alınabilmektedir. Standart referans olarak
koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında
EBBT'nin koroner arter hastalığının tespitindeki
sensivitesi %93, spesifitesi %73'tür.¹²

Koroner arter kalsifikasyonu diyaliz hastala-
rında çok yaygın olup, yaşa bağlı olarak diyaliz has-
talarının %54-100 (ortalama %84)'ünde saptan-
maktadır.¹³ Vasküler kalsifikasyon özellikle de ko-
roner arterlerde genç yaş grubunda da görülebi-
lir. Bu olay sıklıkla diyaliz tedavisi başlamadan
önce başlamakta ve daha sonra hızla ilerlemektedir.
Vasküler kalsifikasyonun uzunluğu ve preva-
lansı diyaliz hastalarında tüm nedenli mortalite ve
kardiyovasküler hastalığın güçlü bir habercisi-
dir.¹⁴

Braun ve ark. EBBT kullanarak aynı yaş gru-
bunda kronik böbrek yetmezliği olmayanlar ile di-
yaliz hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada,
diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyon in-
sidansının 2-2.5 kat daha yüksek olduğunu bulmuş-
lardır.¹⁵ Raggi ve ark. 205 kronik hemodiyaliz
hastasında EBBT ile yaptıkları kesitsel bir çalışmada
koroner arter kalsifikasyon skorlarının, miyo-
kard infarktüsü ve anjina öyküsü ile direkt ilişkili
olduğunu göstermişlerdir.¹⁶

Vasküler kalsifikasyon SDBY'de ekstra-osseo-
us kalsifikasyonunun en yaygın tipi olup, büyük ar-
terlerin hem medial hem de intimal kalsifikasyonu
arteriyel elastisitede azalmaya neden olmaktadır.
Bu durum artmış mortalite ile ilişkilidir.¹⁷ Başlıca
2 tip kalsifikasyon görülür.

1. İNTİMAL KALSİFİKASYON

Daha yaygın görülen kalsifikasyon tipi olup, inti-
mal tabakada ve aterosklerotik plak içinde yerleşir.
Fokal yerleşimli, büyük matür plaklarda görülür.
Damar lümeninde kronik ilerleyici ya da plak rüp-
türü nedeni ile akut tıkanma sonrası iskemi veya
nekroz ile seyreder. Normal popülasyonda görülen
ateroskleroz için klasik risk faktörlerinin (hiper-
tansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, sigara vb.)
etkileri iyi bilinmekle birlikte üremik ateroskle-
rozdaki rolleri çok daha az bilinmektedir.¹⁸

2. MEDİOSKLEROZ

Musküler arterlerin noninflamatuvar medial kalsi-
fikasyonu olup, özellikle internal elastik tabakayı
tutar. Difüz yerleşimlidir. Vasküler sertlikte artış
nedeni ile damarların esnekliğinde azalmaya neden
olur. Daha çok genç hastalarda görülür. Hemodi-
yaliz tedavisinin süresi ve CaXP; 55'ten fazla olma-
sı ile ilişkilidir.¹⁹

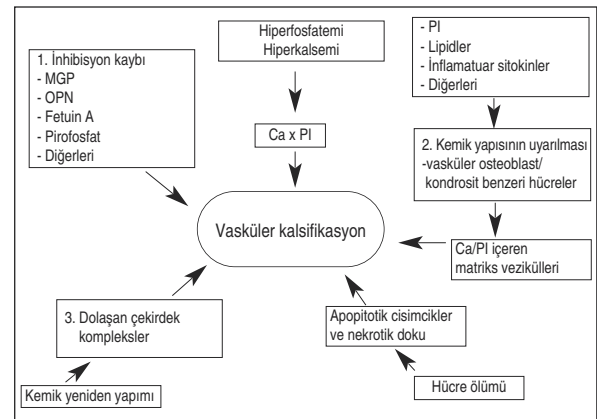
Vasküler kalsifikasyon sadece ateroskleroz ve
iskemik kalp hastalığına değil, aynı zamanda vaskü-
ler arteriyel elastisitede azalmaya bağlı olarak geli-
şen hemodinamik etkiler (sistolik tansiyonda ve
nabız basıncında artma, diyastolik tansiyonda azal-
ma) sonucu mortalite artışına katkıda bulunan sol
ventrikül hipertrofisine de neden olmaktadır.²⁰ Ya-
pılan çalışmalar sonucunda vasküler kalsifikasyonun
varlığı ve şiddeti ile SDBY'de görülen tüm nedenle-
re ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski
arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.²¹

VASKÜLER KALSİFİKASYONUN ETİYOLOJİSİ

Güncel olarak vasküler kalsifikasyonun birbirine
bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak dü-
zenlendiği düşünülmektedir (Şekil 2).²²

1. YÜKSEK FOSFOR DÜZEYİ

Ganesh ve ark. yaptıkları çalışmada; serum p > 6.5
mg/dL olanlarda 2.4-6.5 mg/dL olanlara göre
KVH'den ölüm riski %41, KVH'ye bağlı ani ölüm ris-
kinin ise %20 daha yüksek olduğunu tespit etmiş
olup, bu durumun vasküler kalsifikasyon ve düz kas



ŞEKİL 2: Vasküler kalsifikasyonun oluşumunda rol oynadığı düşünülen birbirinden bağımsız 4 teori.

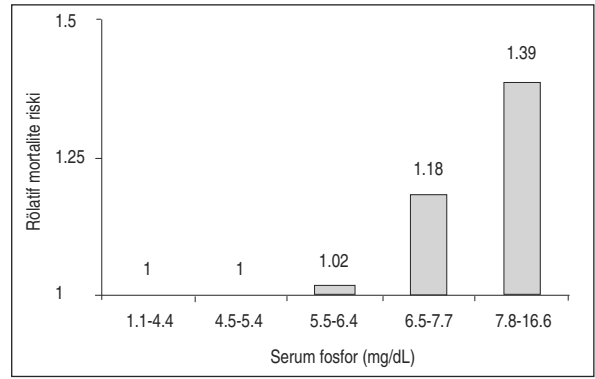
hücre proliferasyonunda artışa, koroner kan akımında oluşan bozulmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür.²³ USRDS çalışması sonucunda; serum p düzeyindeki 1 mg/dL artışın koroner arter hastalığından kaynaklanan ölüm riskinde %9, ani ölüm riskinde %6 oranında artışa neden olduğu bulunmuştur.

Block ve ark. hiperfosfateminin şiddeti ile mortalite arasında ilişki olduğu göstermiş, serum p düzeyi 5.5-6.4 mg/dL arasında olan hastalarda mortalitenin rölatif riski 1.02, serum p düzeyi 6.5-7.7 mg/dL arasında olan hastalarda ise mortalitenin rölatif riski 1.18, serum p düzeyi: 7.8-16.6 mg/dL olanlarda ise mortalitenin rölatif riskinin 1.39 olduğunu tespit etmişlerdir (Şekil 3).²⁴

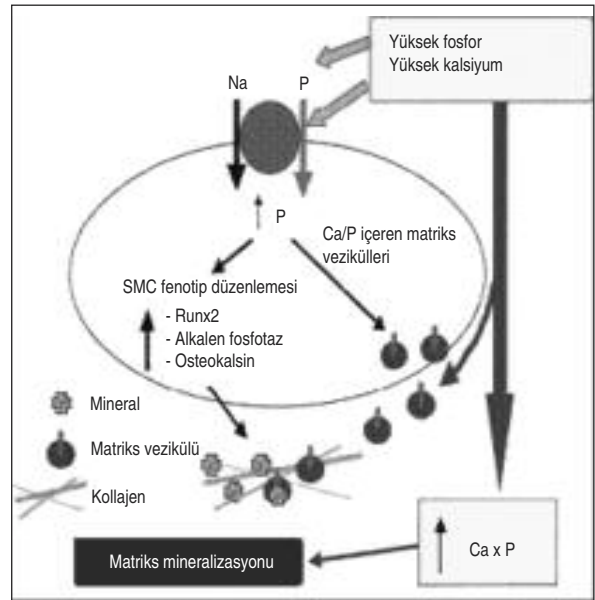
Noninvaziv görüntüleme tekniği olan EBBT ile hiperfosfatemi ve artmış serum CaxP düzeyinin hem mitral ve aort kapaklarında hem de koroner arterlerde kalsiyum birikiminde progresif bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.²⁵ Raggi ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada, %46 oranında mitral kapak kalsifikasyonu, %33 oranında aort kapak kalsifikasyonu saptamışlardır.¹⁶

Normal bir insanın aort düz kas hücreleri normal serum p düzeyi içeren bir solüsyon ile 9 gün boyunca muamele edildiğinde (1.4 mmol/L) kalsifikasyon olmadığı görülürken, aynı hücreler aynı sürede 2 mmol/L içeren fosfat solüsyonuna maruz kaldıklarında ekstrasellüler matrikste kalsiyum-fosfat presipitasyonu olduğu gözlenmiştir.

Ekstrasellüler kompartmanda fosfor düzeyinin artmasıyla birlikte düz kas hücrelerinde nötral "Na-P co-transporter (NPC)" aracılığıyla hücre içine fosfor girişi artar. İntrasellüler p osteogenezde önemli rol oynayan matriks veziküllerinin oluşumunu indükler. Bir taraftan SMC genlerini baskımlarken diğer yandan osteogenetik farklılaşmada temel transkriptör olan Cbfa-1 üretimini uyarır. Bunun sonucunda düz kas hücreleri osteoblast benzeri fenotipik özellikler kazanır. Bunlar kollajenden zengin ekstrasellüler matriks, osteokalsin, osteopontin gibi kalsiyum bağlayıcı protein üretimi ve yüzeyde alkalen fosfat (ALP) ekspresyonudur (Şekil 4).^{26,27}



ŞEKİL 3: Serum fosfor düzeyi ile mortalite riski arasındaki ilişki (Block ve ark).²⁴



ŞEKİL 4: Yüksek kalsiyum ve fosfat düzeylerinin vasküler düz kas hücresi ve matriks mineralizasyonu üzerine etkilerinin şematizasyonu (Chen ve ark.'dan alınmıştır).⁴⁰

Moe ve ark. kalsifiye damarlarda osteopontin, ALP, Cbfa-1 varlığını gösterirlerken nonkalsifiye damarlarda bu duruma rastlamamışlardır.²⁸

2. KALSİFİKASYON İNHİBİTÖRLERİ

K vitaminine bağımlı Matriks Glia protein (MGP), keşfedilen ilk vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. MGP insanlarda, aterosklerotik plakların içinde ve bilhassa kalsifikasyon alanları çevresinde en yüksek konsantrasyonda gözlenmiştir. MGP plaklarda aşırı kalsifikasyon gelişimini sınırlayan ana lokal inhibitör olarak kabul edilebilir.²⁹

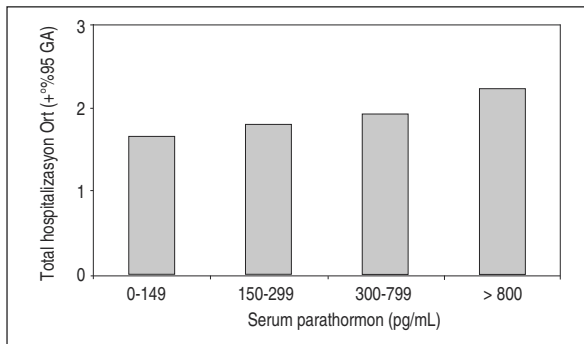
Fetuin A bir başka sistemik kalsifikasyon inhibitörü olup, ekstraselüler kalsiyum düzenleyici bir glikoproteindir. Kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olan fetuin A eksikliğinde vasküler duvarlarda elastisite kaybı oluşur. Üremik vaskülopatinin erken bir göstergesi olan serum fetuin A eksikliği diyaliz popülasyonu için güçlü bir risk faktörüdür.³⁰ Hemodiyaliz hastalarında normal kontrol grubuna göre önemli oranda düşük saptanmıştır. İnflamatuar olaylar esnasında serum fetuin A düzeyi azalmakta olup, akut faz reaktanları ile serum fetuin A düzeyi arasında ters bir ilişki vardır.³¹

Sonuç olarak düşük serum fetuin A düzeyi; beklenen yaşam süresinde azalmaya neden olan kardiyovasküler ve diğer tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak tanımlanmıştır.³²

3. SERUM PARATHORMON YÜKSEKLİĞİ

Parathormon düzeyindeki yükseklik SDBY'li hastalarda kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlarda birçok değişikliğe neden olarak hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz, kalp kapak ve miyokardiyal kalsifikasyonuna neden olmaktadır.

Ganesh ve ark. ortalama serum parathormon (PTH) düzeyi 197 pg/mL olan hemodiyaliz hastaları ile PTH düzeyi > 495 pg/mL olan hastaları karşılaştırdıklarında; PTH düzeyi yüksek olan hastalarda KVH'ye bağlı ani ölüm riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Üstelik 6 yıllık takip sonucunda kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riski diğer gruba göre yüksek bulunmuştur.²³ Block ve ark. serum PTH düzeyi ve CaXP düzeyle-



ŞEKİL 5: Serum parathormon düzeyi ile hastaneye yatma sıklığında arasındaki ilişki (Block ve ark.dan alınmıştır).³³

rindeki yüksekliğin hastaneye yatma sıklığında artışa neden olduğunu göstermişlerdir (Şekil 5).³³

Vasküler kalsifikasyonların tanısı radyolojik görüntüleme yöntemleri (düz grafi, ultrasonografi, ekokardiyografi, tomografi) ile sağlanabilir. Koroner arter kalsifikasyonu için tomografi temelli teknikler (Spiral BT, EBBT) faydalı olabilir. Bununla birlikte K/DOQI 2005 klinik uygulama kılavuzu karotid arterler, abdominal aorta iliyofemoral aks, femoropopliteal arteriyel kalsifikasyon tanısında düz radyolojik görüntülemeyi önermektedir.

TEDAVİ

Kronik böbrek yetmezliğinde yüksek mortalite ve morbidite açısından belirleyici olan vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde serum fosfat düzeyi ve kalsiyum/fosfat dengesinin kontrolü önemlidir.

Kardiyovasküler kalsifikasyonların önlenmesi ve tedavisinde 4 ana hedef var:

1. Serum fosfat seviyesi ve kalsiyum/fosfat çarpımını kontrol altına almak,
2. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların aşırı kullanımından kaçınmak,
3. Dislipidemiye önlemek,
4. Etkili ve biyoyumlu diyaliz membranı kullanarak etkili diyaliz yapmak.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %90'ından fazlası hiperfosfatemiden kaçınmak için fosfor bağlayıcı ilaçlar kullanmaktadır.

Kalsiyum asetat, kalsiyum karbonata göre daha etkin olup, yarı dozda 2 kat fosfor bağlamakta ve daha az hiperkalsemiye neden olmaktadır.³⁴

Kalsiyum asetat hemodiyaliz hastalarında kalsiyum/fosfat dengesi ve serum p düzeyinin kontrol edilmesinde sevelamer hidroklorürden daha etkindir. Fakat kardiyovasküler kalsifikasyonun progresyonunu artırıcı yöndeki etkisi nedeni ile uzun süreli kullanımda güvenilirlikleri sorgulanmaktadır.

Kalsiyum karbonat alan veya tedavi edilmeyen ratlar ile uzun süre sevelamer hidroklorür alan ratlar karşılaştırıldığında; sevelamer hidroklorürün renal progresyonu yavaşlattığı ve aynı zamanda renal kalsifikasyonu azalttığı gösterilmiştir.³⁴

Chertow ve ark. tarafından randomize, çok merkezli, açık etiketli çalışmada sevelamer hidroklorür ile kalsiyum asetat/karbonat içeren fosfor bağlayıcılar karşılaştırılmıştır. Serum fosfor düzeyleri sevelamer hidroklorür ile kalsiyum asetat/karbonat içeren fosfor bağlayıcılar kullanan grupta benzer düzeyde seyretmiş, buna karşın serum kalsiyum düzeyleri ve hiperkalsemik atakları, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Serum LDL kolesterol düzeyi de sevelamer hidroklorür grubunda daha düşük bulunmuştur. Elli ikinci haftadaki aorta ve koronerlerin EBBT skorları kalsiyumlu grupta belirgin olarak artmış, buna karşın sevelamer hidroklorür grubunda ise artmamış, hatta azalma saptanmıştır.³⁵

Tonelli ve ark. sevelamer hidroklorür ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar arasında semptomatik kemik hastalığı sıklığı açısından, tüm nedenli ve kardiyovasküler kökenli mortalite açısından bir üstünlük olmadığını belirtmişlerdir.³⁶

Koroner kalsifikasyon ve kemiklerin yeniden biçimlenmesi (remodeling) üzerine fosfat bağlayıcıların etkisinin incelendiği BRİC çalışmasının sonucunda; kalsiyum asetat ile sevelamer hidroklorürün kemik histolojisi ve koroner kalsifikasyon üzerine etkisi arasında farklılık saptanmamıştır.³⁷

Klinik çalışmalar vitamin D tedavisinin, vasküler kalsifikasyonun progresyonunu arttırdığını

göstermektedir.³⁸ Vitamin D (kalsitriol) tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan hiperkalsemi ve kalsiyum-fosfor çarpımındaki artış bu etkiden sorumlu tutulmaktadır. Aktif vitamin D ile farklı analogların vasküler kalsifikasyon üzerine etkisini araştıran çalışmalarda yeni vitamin D analoglarının olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Mizobuchi ve ark.nın kalsitriol, dokserkalsiferol ve parikalsitol tedavisinin vasküler kalsifikasyon etkisini karşılaştırdığı çalışmada; kalsitriolün kalsiyum-fosfor çarpımını ve aortik kalsiyum içeriğini anlamlı olarak arttırırken, parikalsitol tedavisinin her iki parametreye etkisi olmamıştır. Benzer doz dokserkalsiferol ise kalsiyum fosfor çarpımını ve aortik kalsifikasyonu parikalsitole kıyasla belirgin olarak arttırmıştır.³⁹

Sonuç olarak; SDBY'de mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler hastalığa bağlı yıllık mortalite oranı %9 olup, ölümlerin yaklaşık %45-50'sinden sorumludur. Bu oran normal popülasyona göre 10-20 kat daha yüksektir. Vasküler kalsifikasyon, son dönem böbrek yetmezliğinde yüksek mortalite ve morbidite riski açısından belirleyici olup, serum fosfat ve kalsiyum/fosfat dengesinin kontrolü arteriyel kalsifikasyonun önlenmesinde, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):2959-64.
2. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of vascular calcification in renal disease. *Nephron Exp Nephrol* 2005;101(4):e134-8.
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5):853-906.
4. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:69-80.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12 Suppl): S16-23.
6. Mann J. [Renal failure and cardiovascular risk. Increased borderline serum creatinine--a warning sign?] *MMW Fortschr Med* 2001; 143(48):30-4.
7. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study *Kidney Int* 2002;62(4):1402-7.
8. Alfred KC, Mark JS, Guofen Y, Michael B, Robert H, Allen K, et al. Hemo study group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study *Kidney Inter* 2004;65:2380-9.
9. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1918-27.
10. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57(5):327-35.
11. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58(1):353-62.
12. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med* 1998;339(27): 1964-71.

13. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):234-43.
14. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
15. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):394-401.
16. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
17. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1:13-21.
18. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V59-66.
19. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100(13):1481-92.
20. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-40.
21. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Métivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1014-21.
22. Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004;13(2):63-70.
23. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2131-8.
24. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4): 607-17.
25. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10-7.
26. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004;66(6):2293-9.
27. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2857-67.
28. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. remia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63(3):1003-11.
29. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93(6): 2393-402.
30. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278(15):13333-41.
31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 Suppl 1: 77-80.
32. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm 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(9360):827-33.
33. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1226-37.
34. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke SK, Dusso AS, et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int* 2003;64(5):1653-61.
35. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1):245-52.
36. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, Manns B; Alberta Kidney Disease Network. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2856-66.
37. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRIC study. *Nephron Clin Pract* 2008;110(4): 273-83.
38. 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(1):37-43.
39. 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(6):709-15.
40. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2004;24(1):61-8.