

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NONDİYABETİK EVRE 2-3-4 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN

HASTALARDA ARTERİYEL SERTLİK VE HBA1C İLİŞKİSİ



DR ATAKAN TURGUTKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR GÜLAY AŞÇI

İZMİR-2015

## ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları A.D Başkanı Sayın Prof Dr Fehmi Akçiçek ve Nefroloji bilim dalı öğretim üyelerinden yardım ve fedakarlığını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof Dr Gülay Aşçı ve Doç Dr Meltem Seziş Demirci başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamda vaka toplanması sırasında yardımlarını sunan Hemşire Figen Oral başta olmak üzere tüm nefroloji poliklinik çalışanlarına, beraber çalıştığım iç hastalıkları uzmanları, asistan ve hemşirelerine, teknik destek konusunda paylaşımlarından dolayı Atcor Medical Firma temsilcisi Serhan Tombul'a ve Dialab Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr Atakan Turgutkaya

Eylül 2015- İZMİR

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar .....	iv
GRAFİKLER.....	v
ÖZET .....	vi
SUMMARY .....	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER .....	1
2. YÖNTEM VE AMAÇ .....	16
3. BULGULAR .....	17
4. TARTIŞMA .....	24
5. SONUÇ .....	26
6. KAYNAKLAR.....	27

## **KISALTMALAR**

**ACE:**Anjiotensin Converting Enzyme

**ADMA:**Asimetrik dimetilarginin

**AS:**Ateroskleroz

**BKI:** Beden Kitle İndeksi

**DM:**Diabetes Mellitus

**GFR (GFH):** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**hsCRP:**high sensitive c-reactive protein

**HT:**Hipertansiyon

**ICAM-1:** Intercellular adhesion molecule-1 (Hücreler arası yapışma molekülü 1)

**KAH:**Koroner Arter Hastalığı

**KB:**Kan Basıncı

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**KVH:**Kardiyovasküler Hastalık

**KVO:**Kardiyovasküler Olay

**LP:**Lipoprotein

**MI:**Myokard İnfarktüsü

**NDH:**Nabız Dalga Hızı

**NO:**Nitrik Oksit

**PAH:**Periferik Arter Hastalığı

**PTH:**Parathormon

**SDBH:**Son Dönem Böbrek Hastalığı

**SVH:**Serebrovasküler Hastalık

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Kronik böbrek Hastalığı Tanımı .....	2
<b>Tablo 2:</b> Aterosklerozis gelişiminde klasik ve klasik olmayan(üremi ve diyalize özel) risk faktörleri .....	6
<b>Tablo 3:</b> Arteriel sertlik ve kompliyansının ölçümünde direkt ve indirekt yöntemler .....	13
<b>Tablo 4:</b> Çalışmaya dahil edilmeme veya çalışmadan çıkarılma kriterleri .....	16
<b>Tablo 5:</b> Olgulara ait tanımlayıcı özellikler.....	18
<b>Tablo 6 :</b> Olguların Labarotuvuar Parametreleri .....	19
<b>Tablo 7 :</b> Nabız dalga hızı ile olguların genel özelliklerinin ilişkilendirilmesi.....	20
<b>Tablo 8 :</b> Nabız dalga hızı ile olguların laboratuvar değerlerinin ilişkilendirilmesi .....	21
<b>Tablo 9:</b> Nabız dalga hızı ile olguların ilaç kullanımının ilişkilendirilmesi.....	21

## ŞEKİLLER

ŞEKİL 1: Nabız dalga hızı ile Sistolik Kan Basıncı ilişkisi.....22

ŞEKİL-2: Nabız Dalga Hızı ile HbA1c ilişkisi.....23

## ÖZET

Turgutkaya A. , Non-diyabetik Evre 2-3-4 Kronik Böbrek Hastalığında arteriyel sertlik ve HbA1c ilişkisinin araştırılması, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. ,Uzmanlık Tezi , İZMİR, 2015

Kardiyovasküler olaylar, toplumda özellikle 60 yaş sonrası sık olarak görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler nedenlerden dolayı morbidite ve mortalite sıklığı artmıştır. Arteriyel sertlik, karotis ve femoral arterler arasında nabız dalga hızı (pulse wave velocity) olarak ölçülen bir değerdir ve kardiyovasküler olayların bir öngürücüsü olarak kabul edilmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan bireylerde normal bireylere kıyasla arteriyel sertlik artmış olarak bulunmakta, bu da kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Kontrolsüz kan şekeri regülasyonu olan kronik böbrek hastalıklı olgularda aterosklerozun ve arteriyel sertliğin artmış olduğu şüphe götürmez bir gerçektir. Ancak bilinen diabetes mellitus tanısı olmayan kronik böbrek hastalıklı olgularda normal HbA1c düzeyi ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki net değildir.

Biz bu çalışmada renal replasman tedavisi almayan ve bilinen diabetes mellitus tanısı olmayan evre 2-3-4 Kronik Böbrek Hastalığı olan vakalarda temel olarak HbA1c düzeyleri ile nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik. Bunun yanında bu vakalarda yaş, cinsiyet, kan basıncı, kreatinin klirensi, kronik böbrek hastalığı süresi, beden kitle indeksi, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı, serum ve idrar elektrolit düzeyleri ile nabız dalga hızının etkilenip etkilenmediğini araştırdık.

Çalışmamıza nefroloji poliklinik takibinde olan 30'u erkek, 21'i kadın toplam 51 olgu dahil edildi. Serum ve 24 saatlik idrarda biyokimyasal parametreleri incelendi, kan basınçları ve nabız dalga hızları applanation tonometrisi (Sphygmocor Vx software AtCor Medical, Sydney, Australia) ile ölçüldü. Elde edilen veriler analiz edilerek altgrup karşılaştırmaları yapıldı. Sonuç olarak nabız dalga hızıyla sistolik kan basıncı ( p:0.0001) ve HbA1c ( p: 0.044) değerleriyle bağımsız ilişki saptandı. Ancak yaş, beden kitle indeksi, HT , periferik veya koroner arter hastalığı varlığı, antihipertansif, antiagregan veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı, sigara içimi, kronik böbrek hastalığı süresi gibi bazı olası durumlar ile nabız dalga hızı arasında bir ilişki gösterilemedi.

**Anahtar Kelimeler:** Nabız dalga hızı , kronik böbrek hastalığı ,HbA1c, ateroskleroz

## SUMMARY

Cardiovascular events, which are more often after the age of 60, are important causes of morbidity and mortality. The morbidity and mortality rate of the patients who have chronic kidney disease has increased because of the cardiovascular reasons. Arterial stiffness is a value that is measured as pulse wave velocity between the carotid and femoral arteries and this value is assumed as a predictor of the cardiovascular events. By comparison with normal cases, the patients who have chronic kidney disease are prone to increased arterial stiffness and this condition attributes to the cardiovascular mortality. The patients who have chronic kidney disease and also disregulated blood sugar have definitely increased atherosclerosis and arterial stiffness. But the relationship between normal HbA1c values and arterial stiffness is unclear among the people who have chronic kidney disease but no DM.

In our study, we aimed to detect the relationship between the HbA1c value and pulse wave velocity value among the cases who have stage 2-3-4 chronic kidney disease with no diabetes. In addition to this aim, we tried to investigate that whether the pulse wave velocity value is affected by age, gender, blood pressure, creatinin clearance, the chronic kidney disease duration, body mass index, the medications used, smoking, serum and urine electrolyte values.

In our study, we enrolled 30 males and 21 female patients who are on the nephrology outpatient service follow-up. Their serum and urine biochemical values are investigated. Their blood pressure and pulse wave velocity values are measured by applanation tonometry device (Sphygmocor Vx software AtCor Medical, Sydney, Australia). The provided values have been analyzed and subgroup comparisons have been made. As a result, we have detected an independent relationship between the pulse wave velocity value and systolic blood pressure ( $p:0.0001$ ) and HbA1c value ( $p:0.044$ ). But we have detected no relationship between the pulse wave velocity value and age, body mass index, HT, peripheral or coronary arterial disease existence, the usage of antiaggregating, anti-hypertensive or antihyperlipidemic medication, smoking or the duration of chronic kidney disease.

Keywords: pulse wave velocity, chronic kidney disease, HbA1c, atherosclerosis



## 1- GİRİŞ

Kardiyovasküler olaylar, toplumda özellikle 60 yaş sonrası sık olarak görülen ve dört ana başlıktan oluşan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bunlar; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve aortik aterosklerozis (torasik ve abdominal aort anevrizması)'dır. Kardiyovasküler olaylar Avrupa'da tüm ölümlerin %49'undan sorumludur(1). Ateroskleroz gelişimindeki temel bağımsız risk faktörleri arasında yükselmiş plazma düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi (LDLc) , sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, ileri yaş, düşük plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyi (HDLc) ve ailede koroner arter hastalığı hikayesi bulunmaktadır. Arteriyel sertlik, arter duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtan bir parametredir. Arteriyel sertleşme, kardiyovasküler yaşlanmanın doğal bir süreci olarak gelişirken bazı kardiyovasküler risk faktörleri bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz, kronik böbrek yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir(1). Arteriyel sertlik, karotis ve femoral arterler arasında nabız dalga hızı (pulse wave velocity) olarak ölçülen bir değerdir ve kardiyovasküler olayların bir öngürücüsüdür(2). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, arteriyel sertliğin aynı yaş ve aynı sistolik kan basıncına sahip olan kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı gösterilmiş olmasına rağmen; hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda arteriyel sertliğin prognostik değeri ile ilgili bilgiler sınırlıdır(3).

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı çeşitli patolojilere bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversibl nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. Temelde yatan böbrek hastalığının etiyojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR'nin 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>'nin altına inmesi durumu, kronik böbrek hastalığı olarak tanımlanır. Üremi; kronik böbrek hastalığının yol açtığı tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve kronik böbrek yetersizliği ile aynı anlamda sıkça kullanılmaktadır. Böbrek hasarına ait deliller yapısal veya fonksiyonel olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemleri veya böbrek biyopsisinden elde edilmiş olabilir. Böbrek biopsisinde etyolojik nedenden bağımsız olarak glomeruloskleroz saptanır. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir.

**Tablo :1 Kronik böbrek Hastalığı Tanımı**

1.	<p>Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan , glomerüler filtrasyon hızında azalma olsun veya olmasın:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patolojik anormallikler</li><li>• Böbrek hasarı belirteçleri:<ul style="list-style-type: none"><li>- İdrar anormallikleri (proteinüri , hematüri)</li><li>- Kan anormallikleri (renal tubuler sendromlar)</li><li>- Görüntüleme testlerindeki anormallikler</li><li>- Böbrek transplantasyonu</li></ul></li><li>• Böbrek transplant alıcıları</li></ul>
2.	<p>Üç ay veya daha uzun süren Glomeruler Filtrasyon Hızında azalma (<math>60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2 &gt;</math> , böbrek hasarı olsun veya olmasın)</p>

### **2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığında Tarama Yöntemleri**

KBH'de erken evrelerde tanı konulduğunda progresyona etki eden iyileştirilebilir faktörlerin saptanması ve tedavisiyle son dönem böbrek yetmezliği önlenebilir veya en azından bu süreç yavaşlatılabilir. Bu nedenle KBH 'da erken evrede tanı konulmasını sağlayan tarama yöntemleri önem kazanmaktadır. Tarama yöntemleri arasında serum üre, kreatinin ölçümü, glomerüler filtrasyon hızının saptanması, rutin idrar analizi, idrarda mikroalbumin ve protein araştırılması, USG ve diğer görüntüleme yöntemleri, serum sistatin-C ölçümü sayılabilir.

### **2.1.2 KBH' da genel tedavi yaklaşımları :**

- Renal fonksiyon bozukluğunun reversible sebeplerini tedavi etmek
- Renal fonksiyon bozukluğunun progresyonunu durdurmak veya hızını yavaşlatmak
- Renal fonksiyon bozukluğunun komplikasyonlarını tedavi etmek
- Renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaları belirlemek ve bu tedaviye hazırlamak

### 2.1.3 KBH da evreleme

Evrelerine göre Evre 1, GFR'nin iyi korunduğu ancak proteinürisi olan hasta veya böbrek görüntülemesinde değişikliklerin bulunduğu durumlardır. Evre 2, böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFR'nin (60-89ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) bulunması durumudur. Erken evre olarak kabul edilen evre 1 ve 2 de asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesi geriye kalan nefronların hiperfonksiyone olmalarıyla engellenir. Evre 3, GFR'da orta derece azalmanın (59-30ml/dk/1,73m<sup>2</sup>), evre 4 ise ciddi GFR azalmasının (29-15ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) söz konusu olduğu evrelerdir. Evre 3'de üre ve kreatinin değerleri artmaya başlar. Evre 4'de ise nefron düzeyinde adaptasyon mekanizmaları artık yetersizdir; anemi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi gibi klinik durumlar baş gösterir. Evre 5, son dönem böbrek hastalığının aşaması olup GFR'nin 15ml/dk/1,73m<sup>2</sup> altına indiği, renal replasman tedavisinin gerekli olduğu evredir. Glomerüler filtrasyon hızı bir kez normalin %50 'si kadar azaldığında, başlangıçta böbreğe zarar veren olay ortadan kaldırılrsa bile, böbrek işlevi azalmaya eğilim göstermektedir(4). Kronik böbrek hastalığının etiolojisinde en sık rastlananlar diyabet, hipertansiyon, kronik glomerulonefritler olmakla birlikte; obstruktif üropati, polikistik böbrek hastalığı, sistemik, onkolojik hastalıklar gibi çok sayıda renal ve renal dışı patolojiler neden olarak sayılabilir. KBH etyolojisinde geçtiğimiz yıllarda en sık neden glomerulonefritler iken; günümüzde en belli başlı iki neden DM ve HT 'dur.

### 2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Olaylar

Kronik Böbrek Hastalığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite oldukça yüksek oranda seyretmektedir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği; sık olarak dislipidemi, hipertansiyon sigara kullanımı, DM ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi durumlarla birarada bulunur. Renal replasman tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllık mortalite oranı %20 civarında olduğu ve bunların da %40'ının kardiyovasküler hastalıklar olduğu göz önüne alındığında kronik böbrek yetmezliğinde aterosklerozun, hastalığın erken dönemlerinde başladığı anlaşılabilir. Üremik hastalarda genel olarak kardiyovasküler risk, renal replasman tedavi öncesi başlamaktadır, kronik böbrek hastalığının evresi arttıkça mortalite de doğru orantılı olarak artmaktadır(5). Genel toplumdan hemodiyaliz hastaları 30 kez daha yüksek kardiyovasküler riske sahiptirler (6-7-8-9). Bir çalışmada diabetes mellitus, yaş, cinsiyet gibi faktörler eşitlendiğinde bile KBH olanlarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat, evre 5 KBH olanlarda ise yaklaşık 600 kat yüksek bulunmuştur(10). Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından kronik böbrek yetmezliği olan

hastaların kardiyovasküler olaylar açısından en yüksek riskli hastalar olduğu belirlenmiştir(11). Önde gelen ölüm nedenlerinin arasında ani kardiyak arrest, akut miyokard infarktüsü, aritmi, inme ve konjestif kalp yetmezliği bulunur. Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski; renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. Kronik böbrek hastalığında yüksek kardiyovasküler ölüm sıklığı sadece yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, aile öyküsü gibi bilinen klasik risk faktörleriyle açıklanamamaktadır. Böbrek yetmezliğine özgü faktörlerin varlığının yüksek kardiyak riskten sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Kronik sıvı yükü, anemi, malnutrisyon, inflamasyon, üremik toksinlerin etkisi, pıhtılaşmaya eğilim ve elektrolit dengesizlikleri, artmış fosfat (iPO<sub>4</sub>) miktarı, parathormon ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyleri gibi geleneksel olmayan- üremiyle ilişkili risk faktörlerinin de KBH sürecindeki hızlanmış ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir(12). Risk değerlendirilmesinde tek başına bu faktörler de yeterli bilgi vermemektedir. Son 20 yıl içinde yapılan klinik araştırmalarda ileri evre böbrek hastalık grubunda da arteriyel sertliğinin artmış olduğu ve bu bulgunun yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(13-14). Arteriyel sertleşme, kronik böbrek hastalığında vasküler remodelling'in tipik bir özelliğidir. Kronik böbrek hastalığında progresif vasküler kalsifikasyonun olması, bu popülasyonda arteriyel sertliğin ilerlemesi ile ilişkilidir(15). Böbrek yetmezliğinde arter media tabakası ve aterosklerotik plaklarda aşırı kalsifikasyon olmaktadır. Damar duvarında kalsifikasyon olayı böbrek yetmezliğinde görülen sadece kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarında değişimin pasif sonucu olmayıp; ayrıca hücrel olayların kompleks değişimi ve fetuin-A gibi dolaşımdaki proteinler ile kontrol edilmektedir (16).

### **2.1.5 Kronik Böbrek Hastalığı ve DM İlişkileri**

Diyabetik Nefropati, kan şekeri yüksekliğine bağlı gelişen kronik böbrek hastalığıdır. Devamlılık gösteren mikroalbuminüri, erken kan basıncı artışı, glomerüler filtrasyon hızında düşme, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile karakterizedir. Tip 1 diyabetiklerde, diyabet süresiyle ilişkili olarak artan mikroalbuminüri ve proteinürinin, 25-30 yıllık toplam insidansı %35-40 olarak bildirilmiştir(17). Mikroalbuminürik hastaların 1/3'ünde albumin atılımı zamanla normal sınırlara dönerken, 1/3'ünde aşırı proteinüriye ilerler(18-19). Proteinürik hastaların %10-50'sinde SDBY gelişirken; %40-50'si, kardiyovasküler komplikasyonlarla erken dönemde kaybedilir(20). Gelişmiş ülkelerde, yeni tanı almış SDBY nedenleri içindeki diyabetik nefropati oranı %30-40 civarındadır(21). Ülkemizde de 2005 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre SDBY nedenleri arasında %25.3'

lük oranla diyabetik nefropati ilk sırayı almaktadır(22). Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlangıç yaşı, hastalığın süresi; diyabetik nefropati gelişimini etkileyen risk faktörleridir. Kan şekeri kontrol bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyetteki yüksek protein, albuminüri varlığı, sigara kullanımı prognozu kötüleştirmektedir(23). Diyabetik nefropati patogeneğinde, glukozun direkt toksik etkileri, poliöl yolu aktivasyonu, protein-lipid-lipoprotein-aminoasitlerin glikozilasyonu ve ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres, çeşitli büyüme faktörlerinin artmış aktivitesi ve renin anjiotensin aldosteron sistemi rol oynamaktadır(24). Diyabetik nefropati gelişimi için hiperglisemi gerekli olsa da yeterli değildir; bunun kanıtı bazı hastalarda kötü glisemik kontrol olmasına rağmen nefropati gelişmemesidir. Bu durum patogeneğinde henüz net belirlenmemiş diğer faktörlerin de rolünü ortaya koymaktadır(24). Diyabetik nefropati gelişiminde hipertansiyon da belirgin bir öneme sahiptir. Glomeruler kapillerlere geçen basınç, destek hücrelerinde mekanik strese neden olur ve kollajen gibi matriks elemanlarının sentezini uyarır.

### **3- ATEROSKLEROZİS**

Ateroskleroz, değişken miktarlarda lipoprotein, ekstrasellüler matriks (kollajen, proteoglikan, glikozaminoglikan), vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler (monosit makrofaj grubu, T lenfositler, mast hücreleri, dendritik hücreler) ve anjiyogenezden meydana gelen plak oluşumudur (25). AS'un damar endotelini aktive eden veya zedeleyen etkenlere karşı inflammatuar bir yanıt olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun lökosit birikimi ve aktivasyonu ile beraber lipoproteinlerin birikimi ve modifikasyonunu başlattığına dair kanıtlar vardır (26).

### 3.1 Kronik Bobrek Hastalığında Aterosklerozis İçin Risk Faktörleri

**a- Klasik risk faktörleri :** Yaşlılık, dislipidemi , HT , DM , fiziksel inaktivite

**b- Üremi ve diyalize özel risk faktörleri:** Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, anemi, oksidatif stres, inflamasyon, albuminuri, hiperhomosisteinemi, ekstraselluler hacim yüklenmesi, malnutrisyon, trombojenik faktörler, uyku bozuklukları, bozulmuş nitrik oksit-endotelin dengesi

**Tablo 2: Aterosklerozis Gelişiminde Klasik Ve Klasik Olmayan (Üremi ve Diyalize özel) Risk Faktörleri:**

<b>KLASİK RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>ÜREMİ VE DİYALİZE ÖZEL RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Yaşlılık	Kalsiyum ve Fosfor metabolizma bozuklukları
Dislipidemi	Anemi
Hipertansiyon	Oksidatif stres
Diabetes Mellitus	İnflamasyon
Fiziksel İnaktivite	Albuminüri
	Hiperhomosisteinemi
	Ekstrasellüler volüm yüklenmesi
	Malnutrisyon
	Trombojenik faktörler
	Uyku bozuklukları
	Bozulmuş nitrik oksit-endotelin dengesi

### 3.1.1 Klasik Risk Faktörleri

KBH'da geleneksel risk faktörlerinin sıklığı artmıştır. Diyalize giren hastaların %40' ında etyolojik nedenin DM, %25'inde ise HT olması göz önüne alındığında bu sonuç kolayca farkedilmektedir.

**a-Hipertansiyon:** Evre 1 4 Kronik böbrek hastalığında %70 80, son dönem böbrek yetmezliğinde ise %80 90 HT vardır (27-28). HT , sol ventrikül hipertrofisine neden olarak kardiyak hasarda önemli rol oynar. Ortalama kan basıncındaki artışın; yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumini için düzeltme yapıldığında bile; sol ventrikül hipertrofisinde progresif bir artışa, kalp yetmezliğine ve iskemik kalp hastalığına neden olduğu gösterilmiştir(29).

**b-Diabetes Mellitus:** Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da diyabetin, normal popülasyondaki hastalar gibi iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gelişimi için, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (30). Yüksek HbA1c ile son dönem böbrek hastalığında progresyon ve mortalite ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. HbA1c; yüksek kardiyovasküler hastalık, nefropati ve retinopati riski ile koreledir. HbA1c' nin 6.5 değerinin üzerinde olması ayrıca tek başına DM için artık bir tanı testi olarak kullanılmaktadır ve bu değer, diyabeti olan popülasyonda ileride nefropati ve retinopati gelişimini öngörmek açısından bir eşik değerdir(31). DM tanısı olmayan grupta bile, HbA1c değerinin yüksek olması; yüksek kronik böbrek hastalığı riskini de beraberinde getirmektedir. Yüksek nondiyabetik HbA1c değerleri; yüksek koroner arter hastalığı, inme ve herhangi başka bir nedenden ölüm riskini yükseltmektedir(32).

**c-Dislipidemi :** KBH'da dislipidemi prevalansı, böbrek hastalığının nedenine, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyine ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak, genel popülasyondan yüksek olup, kreatinin klerensindeki düşüşle korelasyon gösterir(33). Kronik böbrek hastalığında lipid metabolizma bozukluğu , artmış trigliserid (artan VLDL ve IDL'e bağlı), azalmış HDL ve normal LDL düzeyleriyle karakterizedir. Ayrıca bu hastalarda LDL ve HDL'nin trigliseridden zengin hale gelmesi ve LP(a) düzeylerinin artması söz konusudur (34).

### 3.1.2 Klasik Olmayan Risk Faktörleri

**a- Anemi :** Aneminin kardiyak debiyi reversible olarak arttırması, sol ventrikül diastolik çap/volumünün fazlalaşması ile paralel giden, adaptif bir hipertrofiye ve “remodelling”e neden olur. Üremik hastalarda, bu adaptif mekanizmalar irreversible hipertrofi ve ateroskleroza ilerler(35). SDBH’deki hemoglobin düşüşünün, SVH’nde artış, kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir(36). Diyaliz öncesi hastalarda bile, hemoglobindeki 0.5 g/dL’lik bir azalma, SVH insidansında %32’lik bir artışa yol açmaktadır (37). Kalp yetmezliği bulgularını azaltsa da, anemi tedavisinin mortaliteyi azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (38).

**b- Kalsiyum- fosfor metabolizmasındaki bozukluklar:** Medial kalsifikasyonun gelişmesinde en belirgin faktörler serum kalsiyum ve fosfor düzeyleridir. Özellikle renal replasman tedavisi alan hastalarda, serum fosfor düzeylerinin, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(39, 40). Ancak yapılan araştırmalar, malnutrisyona bağlı olarak, çok düşük fosfor düzeylerinin de mortaliteyi arttırdığını göstermiştir(41). Fosfora göre daha zayıf olmakla beraber, serum kalsiyum düzeyleri de, tüm nedenlere ve KVO’lara bağlı mortalite ile korelasyon göstermektedir (39-40). SDBY’nde sık görülen kalsiyum fosfor çarpımındaki ciddi artışların, tüm nedenlere ve KVO’lara bağlı mortalite ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir(42,43). Bu ilişkinin vasküler kalsifikasyondaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fosfor ve kalsiyum düzeylerini düşürmenin mortaliteyi azalttığına dair randomize kontrollü çalışmalar yoktur. KBH’nda izlenen sekonder hiperparatiroidizm ile myokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği arasında bir ilişki saptanmıştır. Parathormon ile mortalite arasında ise zayıf bir korelasyon izlenmiştir(39,40).

**c- Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon:** Kronik böbrek hastalarının % 30 - 50’ sinde, CRP, fibrinojen, IL 6, TNF  $\alpha$ , faktör VIIc , faktör VIIIc , plasmin antiplasmin kompleksi, D dimer ve adezyon molekülleri (E selektin, VCAM 1, ICAM 1) gibi inflamatuvar belirteçler artmıştır(45-46). Üremi, plazma komponentleri ve endotel üzerindeki hasarı arttırarak inflamatuvar cevabı uyarabilir. Üremik hastalarda; oksidatif stres, enfeksiyonlar, glikolizasyon son ürünlerinin artması, membran biyokompatibilitesi ve diyalizat gibi faktörlere bağlı olarak inflamasyon/endotel zedelenmesinin oluştuğu (47-48), bunun da bilinen mekanizmalarla ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir(49).



**d- CRP düzeyleri ve KBH da kardiovaskuler olaylar:** CRP bir akut faz reaktanı olup, inflamasyonun bir göstergesidir. IL 6, IL 1 ve TNF $\alpha$ 'nın etkisiyle karaciğer tarafından yapılır (50). Yapılan çalışmalar, CRP ile KVH'lar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur(51-52). Bu ilişkinin gösterilmesi, inflamasyonun AS'da anahtar rol oynuyor olması görüşünü kuvvetlendirmektedir (53). CRP'nin, LDL yıkım ürünlerine bağlı olarak insan aterosklerotik lezyonlarında bulunduğu bildirilmiştir(54). CRP düzeyinin, koroner arterler ve periferik arterlerdeki, AS'un derecesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Birçok çalışmada, böbrek yetmezliğinde, CRP'nin vasküler olaylarla birlikteliği bildirilmiştir(55-56-57). Kreatinin klirensi ile CRP ters orantılı bir ilişki içindedir(58). Hem hemodiyaliz, hem de periton diyalizi hastalarında CRP düzeyleri yüksektir(59,60). Hemodiyaliz hastalarında CRP'nin, karotid arterdeki aterosklerotik plak ölçümünün bağımsız bir göstergesi olduğunu bulunmuştur (61).

**e- Homosistein düzeyleri ile KBH'da kardiovaskuler olaylar:** Homosistein, esansiyel olmayan bir aminoasittir. Hafif düzeyde hiperhomosisteinemi bile, KVH'lar için risk oluşturmaktadır (62). Homosistein konsantrasyonundaki 5 mmol/L' lik artış, koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskinde %42'lik artışa neden olmaktadır (63). Plazmadaki homosistein düzeylerini arttıran birçok faktörden biri de böbrek yetmezliğidir. Böbrek yetmezliğinde, homosisteinin hem metabolizmasındaki değişikliklere hem de böbrekten atılımının azalmasına bağlı olarak, vücutta biriktiği düşünülmektedir(64-65). KBH'da, homosistein düzeyleri düşük olan hastaların, yüksek olanlara göre, daha kötü sağkalıma sahip olduğunu gösterilmiştir(66). Homosistein düzeyini folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 verilerek azaltıcı tedaviler denenmiş ancak büyük çaplı, randomize çalışmalarda, homosistein düzeylerinde düşüş sağlansa bile, bunun KVH riskinde ve ateroskleroz plağının ilerlemesinde azalmaya neden olmadığını göstermiştir (67). Kronik böbrek yetmezliği için de benzer sonuçlar elde edilmiştir(68). Bu çalışmaların sonucunda, homosisteinin vasküler hastalığın nedeni olmaktan çok, onun varlığının göstergesi olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır.

**f- Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri ve KBH 'da kardiovasküler olaylar:** ADMA, NO sentazın kompetitif bir inhibitörüdür(69). Birçok dokuda olduğu gibi; kalp, endotel ve düz kas hücrelerinde de üretilir. Metillenmiş arjinin içeren proteinlerin katabolizması sonucu ortaya çıkar. ADMA, hücre içine L arjinin girişini engelleyerek, NO sentezinde azalmaya neden olur. Eksojen ADMA'nın, in vitro olarak, NO oluşumunu inhibe ettiği, insanlarda ön kol kan akımını ve kardiyak debiyi azalttığı, sistemik vasküler direnci ve

kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir(70). NO' in damar üzerindeki koruyucu etkisini önleyerek aterogenezi ve KVO'ları arttırabildiği bildirilmiştir(71). Serum ADMA konsantrasyonu, böbrek yetmezliğinde artış gösterir(72,73).Böbrek fonksiyon bozukluğundaki bu artış, hem protein arjinin metiltransferazın artmış olan aktivitesine, hem de dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz ile yıkımındaki azalmaya bağlı olabilir (74). Plazma ADMA düzeyleri, GFR ile ters korelasyon göstermektedir(75). ADMA, SDBH'ne gidişin ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olup (75-77), olabilecek mortalite ve KV komplikasyonları öngörmede bir belirteçtir (73, 78).

#### **4- VASKULER KALSİFİKASYON**

Vasküler Kalsifikasyonlar, ilerlemiş aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilirler(79). Arteriyel kalsifikasyonun iki şekli vardır. Bunlardan birincisi, intimal kalsifikasyondur. Minerallerin arterin intima tabakasındaki aterosklerotik plakta birikmesiyle oluşur. Fokal stenoza ve plağın yırtılmasıyla tromboza neden olur. Bu tip kalsifikasyon, kronik böbrek hastalığı için spesifik olmayıp, genel popülasyonda görülen ilerleyici yapıdaki aterosklerozun bir özelliğidir(79). İkinci grup vasküler kalsifikasyon çeşidi olan medial kalsifikasyon ise (Mönckeberg sklerozu veya medial kalsinosis), genel popülasyonda, ilerleyen yaşla daha sık görülse bile; metabolik sendrom, diyabet ve KBH gibi metabolik hastalıklarda çok daha belirgin olup, daha erken yaşlarda ortaya çıkar(80). Kalsifikasyon; aterosklerotik plaklarda, düz kas hücrelerinde, büyük ve orta boy musküler arterlerin elastik laminasında ve kalp kapakçıklarında oluşabilir(81-82). Diffüz medial kalsifikasyon, arterin sertliğini arttırarak, ateroskleroz ve sol ventrikül hipertrofisi yoluyla, morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler(83).

Kronik böbrek hastalığı olgularında 15-30 yaş grubunda %30, 40-50 yaş grubunda %50 oranında vasküler kalsifikasyon tespit edilmiştir(84). Kronik böbrek hastalığında arteriyel kalsifikasyonun mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Uzun yıllar bu, kalsiyum fosfor çarpımının yüksek olmasına bağlı pasif bir olay olarak düşünülmüşse de, yeni çalışmalar kalsifikasyonun kemik ve mineral metabolizmasında aktif rol oynayan bazı proteinler tarafından oluşturulduğunu göstermektedir(85-86). KBH'da vasküler kalsifikasyonun mekanizmasında; kalsiyum ve fosforun yüksek ekstrasellüler konsantrasyonları nedeniyle, pasif olarak çökmelerinin yanında; damar düz kas hücrelerinin osteojenik transformasyonu, hidroksiapatit oluşumunu uyaran faktörlerin varlığı ve kalsifikasyon inhibitörlerinin yokluğu

da rol oynamaktadır(87-88). KBH'da (ortalama GFR 33 ml/dk) %40 koroner arter kalsifikasyonu varken, böbrek fonksiyonları normal olanlarda bu oran %13 bulunmuştur(89).

## 5- ARTERİYEL SERTLİK

Arteriyel sertlik, damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlar. Arteriyel elastisite; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği, yani arteriyel duvarların genişleyebilirliğidir. Stiffness(sertlik) ise; damar duvarında elastik doku kaybından kaynaklanan damar katılaşması ve bunun sonucunda da arteriyel elastisitenin azalmasıdır.

Vasküler duvarın yapısal bütünlüğü, esnekliği ve kompliyansı, kollajen ve elastin proteinlerine bağlıdır. Bu moleküllerin yavaş fakat düzenli olarak yapım ve yıkımı sayesinde oranları sabit bir dengede kalır. Bu dengenin bozulması, normal elastin üretiminin azalmasına ve anormal kollajenin aşırı üretilmesine yol açarak vasküler sertliğe neden olur.

Arteriyel sertlik; HT, diabetes mellitus (DM), sigara içimi, hiperkolesterolemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir(90). Arteriyel sertliğin artması, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (91). Arteriyel sertlikte periferik damarlardan çok santral damarlar etkilenir. Bununla birlikte artmış arteriyel sertlik; koroner arter hastalığı ,beyin damar ve periferik arter hastalığının da bir göstergesidir(92). Aort elastisitesi, kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Koroner Arter Hastalığı varlığında, aort sertliğinin arttığı ve aort sertliğinin KAH'nı öngördüğü bilinmektedir(93). KAH ile aortik sertlik arasındaki ilişki; assendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vazo vazorumlarla beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortayı'da etkilemesi ile açıklanabilir.

Arteriyel sertlik ; kalp yetmezliği, MI, renal yetmezlik, inme ve demans gibi vasküler hastalıklar için belirleyici öneme sahiptir(94). Arteriyel sertliğin stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğu rapor edilmiştir(95).

Artmış arteriyel sertlik özellikle büyük arterlerin genişleyebilme yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. Artmış arteriyel sertliğin bir sonucu olarak sistolik basınç artarken diastolik basınç azalmakta ve nabız basıncı artmaktadır. Artmış sistolik basınç, sol ventrikül hipertrofisine neden olmakta bunun sonucunda kalbin oksijen ihtiyacı artmaktadır. Diastolik basıncın azalması sonucu kalbe gelen kan miktarı azalmaktadır. Oksijen ihtiyacının artmasına rağmen kalbe gelen kan miktarında azalma olması

iskemik kalp hastalıklarına neden olmaktadır (96). Ayrıca, arteriyel sertlikte ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır(97).

### **Arteriyel sertlik 3 ayrı durumda artabilir:**

- 1) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) hasar görmesi: Buna örnek olarak yaşlanma verilebilir. Arter pulsatilitesinin kümülatif etkisiyle elastik lifler zarar görür.
- 2) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) Ortalama arteriyel basınçta artış

### **5.1 Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi**

Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir: M-Mode ekokardiyografik olarak ölçülen aortik sistol ve diastol çapları aracılığıyla, aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel sertlik tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir.

Arteriyel sertlik ve kompliyansının ölçümünde direkt yöntemler: Anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, ekokardiyografi, intravasküler ultrasonografi, venöz okluzyon pletismografidir.

Arteriyel sertlik ve kompliyansının ölçümünde indirekt yöntemler: Atım hacmi\ nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontur analizi, total kompliyans; indirekt yöntemlerin arasında sayılabilir.

İn vivo olarak ölçülen en önemli direkt ölçme yöntemi, eş zamanlı nabız basıncıyla arterin çap veya alan değişikliğinin ölçülmesidir. Nabız basıncının değişikliği birçok teknikle ölçülebilir. Bunların içinde sfingomanometre, kristal ultrasonografi, transformatörler, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi teknikler vardır. Bu tekniklerin dezavantajları arasında anestezi gerektirmeleri, damar duvar mekanik özelliklerini değiştirmesi ve zor bulunmaları sayılabilir(98). Nabız dalga hızı, indirekt ölçümde en sık kullanılan yöntemdir.

**Tablo-3 Arteriel sertlik ve kompliyansının ölçümünde direkt ve indirekt yöntemler**

<b>DİREKT YÖNTEMLER</b>	<b>İNDİREKT YÖNTEMLER</b>
Anjiyografi	Atım Hacmi/Nabız Basıncı Oranı
Manyetik Rezonans Görüntüleme	Nabız Dalga Hızı
Ekokardiografi	Nabız Kontur Analizi
İntravasküler Ultrasonografi	Total kompliyans
Venöz okluzyon pletismografi	

### **5.2 Nabız Dalga Hızının Tarihçesi**

Tarihçesine bakıldığında arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800’lu yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872’de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak HT ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımlamıştır(99). Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede karmaşık olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hem de teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit edilmistir. Arterlerin doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü uyarlayıcı mekanizmalara sahip oldukları gösterilmiştir(99-102).

### **5.3 Nabız Dalga Hızı ile Aort Sertliğinin Ölçülmesi**

Arteriyel sertlik en iyi karotis-femoral nabız dalga hızı ile ölçülür. Nabız dalga hızı arteriyel sistemde belirli mesafeler arasında nabız dalgasının ilerleme hızıdır. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan nabız basıncı, aort boyunca bir dalga olarak seyredir. Bu dalganın hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalga hızı; nabız basınç dalgasının ayağa varış süresinden ve bu dalganın yol aldığı mesafeden saptanır. Karotis – femoral nabız dalga hızı ölçülürken genellikle sağ kommon karotis ve sağ femoral arter kullanılır . Dalgalar arasındaki mesafe (D) yüzeyel alana uyarlanmış olup, kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece  $PWV = D(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye})$  olarak hesaplanır. Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Çünkü ölçümdeki küçük hatalar nabız

dalga hızı değerlerinde büyük değişikliklere neden olur. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Yaşlanma, kan basıncı gibi ana belirleyicilere ek olarak arteriyel sertliğin genetik komponenti olduğu görülmektedir. Genetik faktörler doğrudan arteriyel duvar yapısını etkileyerek ya da klasik kardiyovasküler risk faktörleri vasıtasıyla arteriyel sertlikte artışla sonuçlanan etki gösterebilmektedir(103). Nabız dalga hızı, orta yaşlı normal sağlıklı bireylerde asendan aortada 4 m/sn, abdominal aorta ve karotiste 5 m/sn, brakial arterlerde 7 m/sn , iliak arterlerde 8 m/sn olarak tespit edilmiştir ve yaş ve kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.(118-119)

#### **5.4 Nabız Dalga Hızının Önemi ve Tespitler**

Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, nabız dalga hızı ölçümü; arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Karotis-femoral nabız dalga hızı; hipertansif, diyabetik, yaşlı ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların bir öngörücüsüdür(104-105-106). Yaşlı hasta popülasyonunda artmış aortik sertlik; bilinç bozukluğunun da bağımsız bir belirteçidir(107). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları, koroner arter hastalığını gösterebilmektedir(108). Ancak her ne kadar aort sertliği kardiyovasküler olayları öngörmede oldukça yararlı bilgiler sağlasa da; tedavi altında kardiyovasküler olay gelişimindeki azalmanın sertlik ile ilişkisi kesin olarak ortaya konmamıştır. Nabız dalga hızı ve/veya nabız basıncındaki azalmanın klasik kardiyovasküler risk faktörlerindeki düzelmeden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açıp açmadığı kesin olarak henüz belirlenememiştir(109).

Yaş (özellikle 55 yaş sonrası) kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel unsurdur. Çünkü yaşla birlikte arteriyel duvarda elastik komponentlerin remodeling'i ve dejenerasyonu meydana gelmektedir. Yaş ile birlikte erkek ve kadınlarda arteriyel sertlik artışı gözlenmektedir, ancak kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük sertlik artışı olmaktadır. Bunda cinsiyet hormonlarının etkisi olduğu düşünülmektedir(110). Birçok kardiyovasküler risk faktörü ve hastalıkları arteriyel sertliği etkilemektedir. Bunlardan başlıcaları; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve metabolik sendromdur. Bunların dışında koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliğinde de dalga refleksiyonlarında artış izlenmektedir. Hem koroner arter hastalığında hem de kalp yetmezliğinde endotelial disfonksiyon olmaktadır. Yaşam biçimine bakıldığında uzun süreli sigara kullanımı ve uzun süreli kafein alınması sinerjistik etki ile

arteryel sertliği arttırmaktadır. Obezite ve diyetle alınan tuz miktarı da arteryel sertliği etkilemektedir. Ayrıca sedanter yaşam sürenlerde arteryel sertlik artmış olarak gözlenmiştir.

İnflamatuar sitokinler, damar düz kas hücreleri tarafından C-reaktif protein (CRP)'nin lokal üretimini uyarır. CRP, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda aktif role sahiptir. High-sensitivity CRP (hsCRP), sistemik inflamasyonun derecesinin bir göstergesidir(125). hsCRP, kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir belirleyicisidir. hsCRP ile arteriyel sertlik arasında güçlü bir ilişki mevcuttur(126).

### **5.5 Nabız Dalga Hızının Ölçümünü Etkileyen Faktörler**

Kan basıncı yüksek olduğunda nabız dalga hızı artar. Kalp hızı arttığında da nabız dalga hızı artmaktadır. Ayrıca metabolik sendromlu, obez, diyabetik veya periferik arter hastalığı olan kişilerde femoral nabız dalgası kaydı zorlaşmaktadır. Abdominal obesitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis -femoral arter arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır. Ek olarak, aortik, iliyak veya femoral arter darlığı varlığında nabız dalgası zayıflamakta ve gecikmektedir(111).

### **5.6 Arteriyel Sertlik ve Hiperglisemi**

Diabetes mellitusu ve metabolik sendromu olan hastalarda arteryel sertlik artışı tüm yaş gruplarında gözlenmektedir.Örneğin metabolik sendromlu çocuklarda artmış arteryel sertlik ve anormal endotel reaktivitesi çoğunlukla mevcut olmaktadır(112). Bu durumlarda temel etkenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir ve insülin direnci ile santral arteryel sertliğin doğru orantılı olduğu bilinmektedir(113). Kronik hiperglisemi ve hiperinsülinemi renin anjiyotensin aldosteron sisteminin lokal aktivitesini ve damar dokusunda anjiyotensin tip I reseptör sunumunu artırır, damar duvarı hipertrofisine ve fibrozise yol açar(114). Hiperinsülineminin kendisi de proliferatif etkilere sahiptir. Bozulmuş glukoz toleransı kollajen ile çapraz bağlar oluşturan proteinlerin nonenzimatik glikasyonlarını artırır ve arter duvarının interstisyel dokusunun mekanik özelliklerini değiştirir(115). Arteriyel sertlik sadece aşikar diyabetin bir sonucu olmayıp insülin direncinin başladığı erken dönemlerde meydana gelen hormonal ve metabolik anormalliklerinin de bir sonucudur. Metabolik sendromda damar sertliği diyabetin varlığından çok insülin direncine bağlı oluşan metabolik ve hormonal anormalliklere bağlıdır.

## 6- YÖNTEM VE AMAÇ

Bu araştırmada nondiyabetik ve renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek hastalığı olan hasta popülasyonunda temel olarak Hb1c değeri ile nabız dalga analizi ile değerlendirilen arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Çalışma Şubat 2015 ile Haziran 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 31 erkek, 20 kadın olmak üzere toplam 51 hasta dahil edildi. 18-90 yaş arasında kreatinin klerensi ile evre 2-3-4 kronik böbrek yetmezliği tanısı almış Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi nefroloji poliklinik takibinde olan nondiyabetik hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirme onayı alındı.

### 6.1 Dışlama Kriterleri

**Tablo 4: Çalışmaya dahil edilmeme veya çalışmadan çıkarılma kriterleri**

a-	Tanı almış diyabeti olmak veya antidiyabetik tedavi alıyor olmak
b-	Evre 1 kronik böbrek yetmezliği olmak
c-	Aktif enfeksiyon, malignite, immunsupresif tedavi altında olmak
d-	Renal replasman tedavisi alıyor olmak (evre 5 KBH)
e-	Gebelik veya laktasyon
f-	Başka bir klinik araştırmada yer alıyor olmak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komisyonunun 10 Ekim 2014 tarihli oturumundan 14-9.1\11 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Nabız dalga analizi applanation tonometri (Sphygmocor Vx software (AtCor Medical, Sydney, Australia) ile ölçüldü. Ölçüm öncesi hastaların sigara içmemesi, kafein almaması ve aç karnına olması şartı arandı. USG ölçüm öncesi hastanın kan basıncını ölçüldü. Aynı gün içerisinde hastadan Hb1c, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, albümin, globülin, açlık glukozu, parathormon, hemogram düzeyi için serum örneği alındı ve biyokimya laboratuvarına gönderildi. 24 saatlik idrar örnekleri; elektrolit, protein, kreatinin klerensi ölçümleri için biyokimya laboratuvarına gönderildi.



## 7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları ShapiroWilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmıyorsa Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Nabız dalga analizi ile değerlendirilen arteriyel sertlik için bağımsız belirleyiciler çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 8. BULGULAR

Çalışmamız non-diyabetik evre 2-3-4 kronik böbrek hastalığı olan, 31'i erkek 20'si kadın olmak üzere toplam 51 olguda gerçekleştirildi. Olguların yaş ortalaması  $57.4 \pm 16.3$  yıl idi. (min 28, max 89). Vücut kitle indekslerine bakıldığında ortalama BKİ değeri ortalama  $27 \text{ kg/m}^2$  saptandı ( min:20.7 , max 41.3 ). Olguların sistolik kan basıncı ortalaması  $138.7 \pm 17.3 \text{ mm Hg}$  , (min 99, max 177 mm Hg); diastolik kan basıncı ortalaması  $80.2 \pm 15.1 \text{ mm Hg}$  (min 41, max 115 mm Hg) olarak ölçüldü. Olguların HbA1c ortalama değerleri %5.3 (min 4.4 , max 6.5%) olarak hesaplandı.

51 hastanın % 17 sinde bilinen KAH, %3 ünde PAH mevcuttu. KBH etyolojilerine göre ayrıştırıldığında hastaların % 19.6' sında neden glomerulonefrit, % 15.6 sında tubulointerstisyel nefrit ve ilaca bağlı nedenler, %17.6 sında HT , %13.7'sinde ürolithiazis ve diğer obstruktif nedenler , %5.8'inde polikistik böbrek hastalığının KBH nedeni olduğu tespit edildi. %27.4' ünde etyoloji belirlenemedi.

Olguların ilaç kullanımı sorgulandığında %23'ü aspirin ,% 5'i antihiperlipidemik ,% 33'ü kalsiyum kanal blokeri ,% 35 'i beta bloker , %33'ü ACE inhibitörü , %27'si furosemid tedavisi almaktaydı. Sigara kullanımı sorgulandığında olguların %17'sinin sigara içicisi olduğu öğrenildi. Olguların genel özellikleri tablo 5 'de tanımlanmıştır:

**Tablo:5 OLGULARA AİT TANIMLAYICI ÖZELLİKLER**

	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>ortalama</b>	<b>Standard Sapma</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	28	89	57.4	16.3
<b>Sistolik KB(mm Hg)</b>	99	177	138.7	17.3
<b>Diastolik KB(mm Hg)</b>	41	115	80.2	15.1
<b>BKI(kg/m2)</b>	20.7	41.3	27.06	4.2
<b>KBH süresi(ay)</b>	24	372	67.7	64.1

KB:Kan Basıncı      BKI:Beden Kitle İndeksi

KBH:Kronik böbrek Hastalığı    min.:minimum      max:maximum

**Tablo:6 Olguların Labarotuvur Parametreleri:**

	min	max	ortalama	Standard sapma
<b>HbA1c %</b>	4.4	6.5	5.3	0.5
<b>Kreatinin klirensi (ml/dk)</b>	-	-	31.5	16.1
<b>Üre(serum)(mg/dl)</b>	28	223	90.5	41.7
<b>Kreatinin(serum)(mg/dl)</b>	0.77	5.8	2.5	1.1
<b>Ürik asit(mg/dl)</b>	3.6	13.7	7.2	1.8
<b>Na(serum) (mEq/l)</b>	128	146	139	3.8
<b>K(serum) (mEq/l)</b>	3.7	5.9	4.7	0.5
<b>Cl(serum) (mEq/l)</b>	89	111	102	5.3
<b>Ca(serum) (mEq/l)</b>	7.6	10.7	9.2	0.5
<b>P(serum) (mEq/l)</b>	1.7	5.8	3.77	0.8
<b>Hb(g/dl)</b>	7.4	16.4	12.8	1.78
<b>PTH(pg/ml)</b>	48.3	1026.8	261.4	218.3
<b>Na(İdrar) (mEq/24 sa)</b>	24	277	126.06	53
<b>K(İdrar) (mEq/24 sa)</b>	16	89	41.7	17.8
<b>Cl(İdrar) (mEq/24 sa)</b>	21	245	101.5	51.3
<b>Protein(İdrar)(mg)</b>	60	7680	1397	1633.2

Na:Sodyum K:Potasyum Cl:Klor Ca:Kalsiyum P:Fosfor Hb:Hemoglobin  
PTH:Parathormon

Çalışmamızda hastaların nabız dalga hızı ölçümü applanation tonometrisi (Sphygmocor Vx software AtCor Medical, Sydney, Australia) ile ölçülmüştür. Minimum değer 5.9 m/s, maksimum değer 11.4 m/s , ortalama değer 7.96 m/s olarak saptanmıştır. (standard sapma 1.19). Nabız dalga hızı ile ilişki gösteren parametreler HbA1c (p:0.044), kreatinin klirensi (p:0.04), sistolik kan basıncı (p:0.0001), diastolik kan basıncı (p:0.02), serum P değeri (p:0.0077) olarak belirlenmiştir. Bunlardan kreatinin klirensi, nabız dalga hızı değeri ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir. Ayrıca furosemid kullanımı ile nabız dalga hızı arasında bir ilişki belirlenmiştir (p:0.014). Ancak çoklu analiz yöntemi kullanıldığında nabız dalga hızının sadece sistolik kan basıncı ve HbA1c değerinden bağımsız olarak etkilendiği görülmektedir.

#### **TABLO -7 NABIZ DALGA HIZI İLE OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİNİN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

<b>GENEL ÖZELLİKLER</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>YAŞ</b>	<b>0,31</b>
<b>BKI</b>	<b>0,51</b>
<b>SKB</b>	<b>0,00018</b>
<b>DKB</b>	<b>0,021</b>
<b>HT</b>	<b>0,56</b>
<b>KAH</b>	<b>0,69</b>
<b>PAH</b>	<b>0,38</b>
<b>SİGARA</b>	<b>0,69</b>

BKI:Beden Kitle İndeksi SKB:Sistolik Kan Basıncı DKB:Diastolik Kan Basıncı

HT:Hipertansiyon KAH:Koroner Arter Hastalığı PAH:Periferik Arter Hastalığı

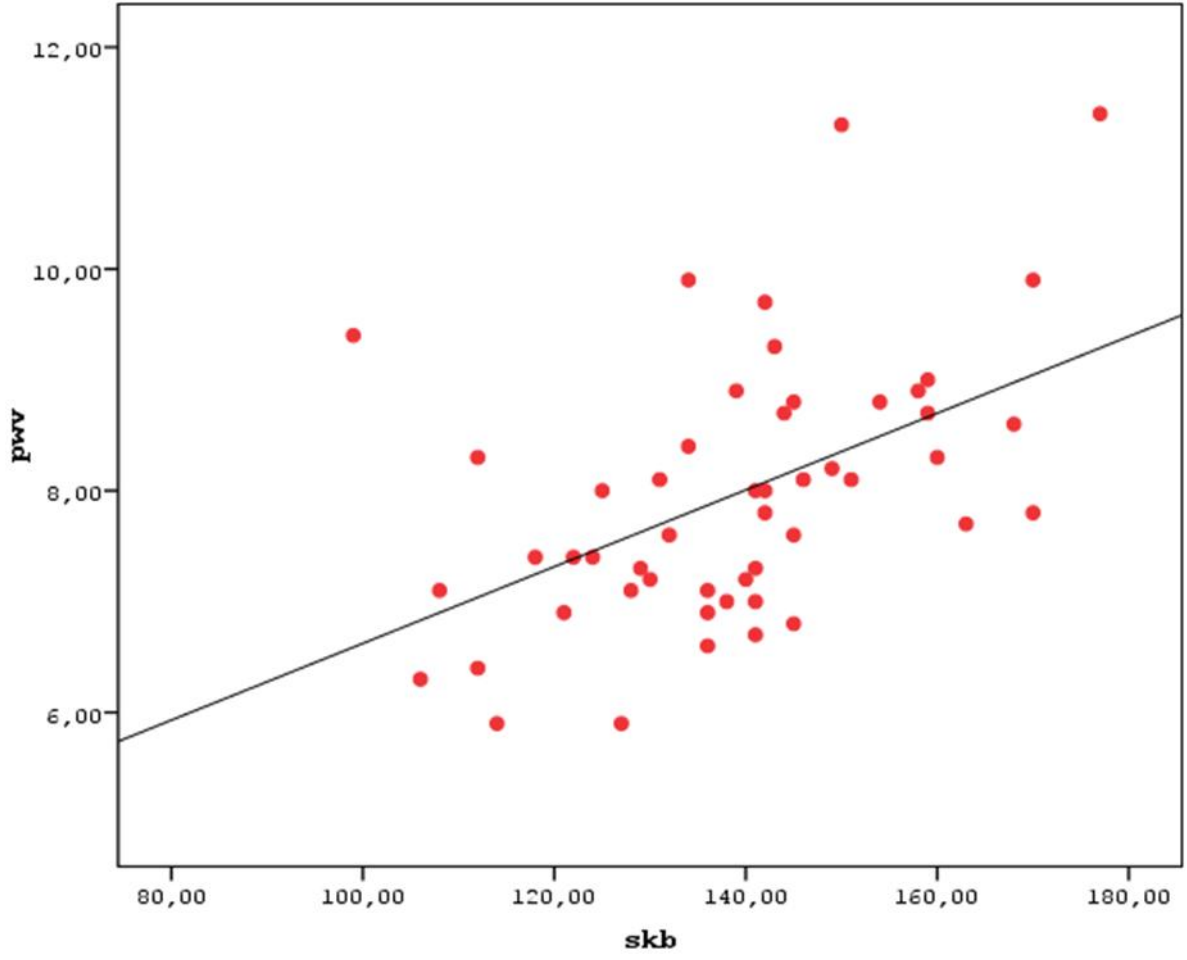
**TABLO -8 OLGULARIN NABIZ DALGA HIZI İLE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

<b>LABORATUVAR DEĞERİ</b>	<b>P DEĞERİ</b>
ÜRE	0,070
KREATİNİN	0,23
ÜRİK ASİT	0,76
KREATİNİN KLİRENSİ	0,040
SODYUM	0,54
KLORÜR	0,109
POTASYUM	0,912
KALSİYUM	0,35
FOSFOR	0,0077
HEMOGLOBİN	0,106
HBA1C	0,044
PARATHORMON	0,91
İDRAR SODYUM	0,619
İDRAR POTASYUM	0,962
İDRAR KLORÜR	0,613
İDRAR PROTEİN	0,573

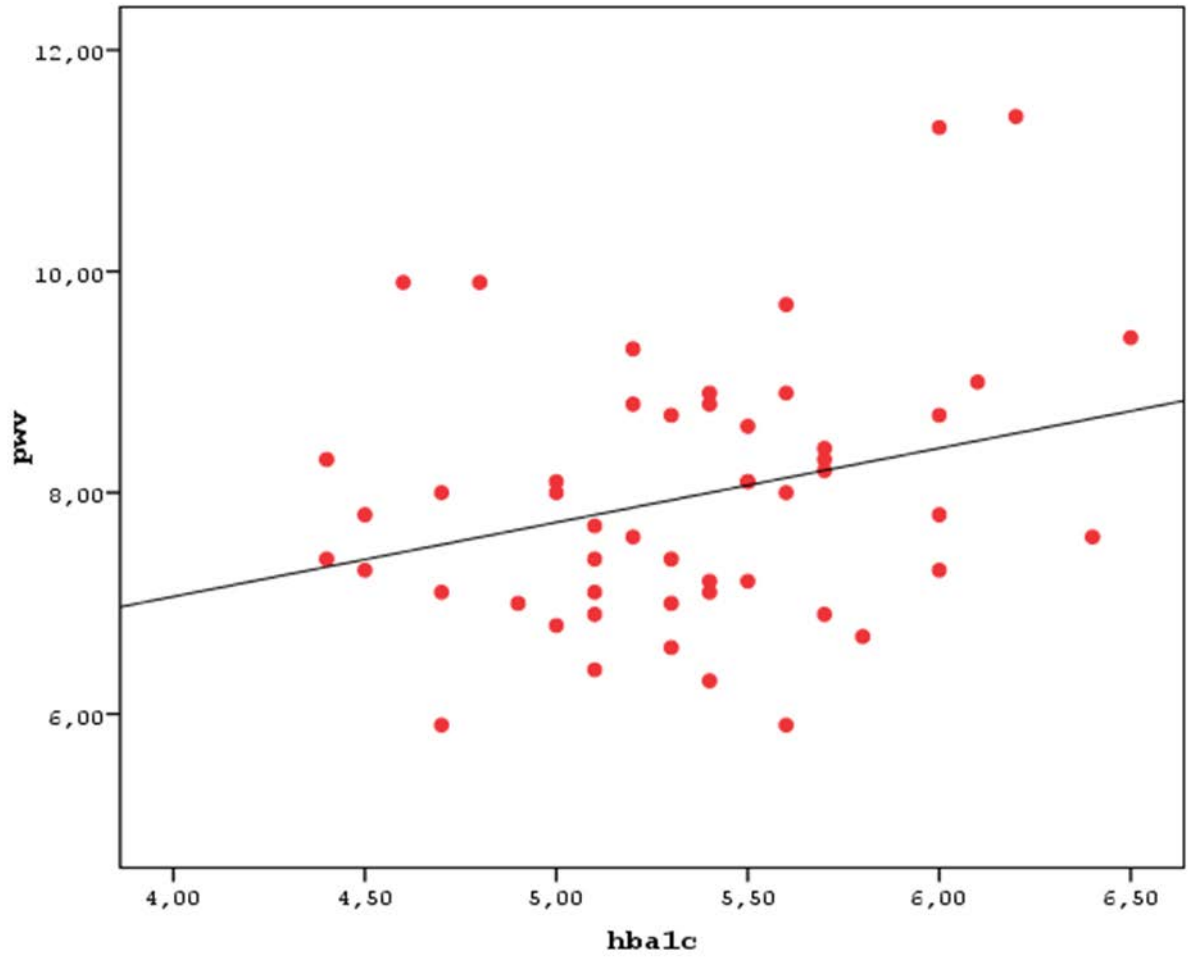
**TABLO- 9: NABIZ DALGA HIZIYLA İLAÇ KULLANIMININ İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

<b>İLAÇ KULLANIMI</b>	<b>P DEĞERİ</b>
ASİRİN	0,93
STATİN	0,15
DİÜRETİK (FUROSEMİD)	0,014
KALSİYUM KANAL BLOKERİ	0,75
BETA BLOKER	0,27
ACE İNHİBİTÖRÜ	0,67

**ŞEKİL:1 NABIZ DALGA HIZI - SİSTOLİK KAN BASINCI İLİŞKİSİ**



ŞEKİL-2 NABIZ DALGA HIZI İLE HbA1c İLİŞKİSİ



## 9. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda evre 2-3-4 Kronik Böbrek Hastalığı tanılı, diabetes mellitus tanısı olmayan olgularda nabız dalga hızını etkileyen parametreler araştırılmıştır. Önceden belirtildiği üzere arteriyel sertlik; HT, diaabetes mellitus, sigara içimi, hiperkolesterolemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir(18). Yaş (özellikle 55 yaş sonrası) kardiyovasküler risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel unsur olduğu için yaşlanmayla birlikte arteriyel sertlik artmaktadır. Yaşam biçimine bakıldığında uzun süreli sigara kullanımı, obezite ve diyetle alınan tuz miktarı da arteriyel sertliği etkilemektedir. Arteriyel sertliğin artması, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir.

Kan basıncının nabız dalga hızı ile karşılaştırıldığı KBH'lığı olan 2555 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, KBH'da nabız dalga hızı artışının son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişi gösterdiği belirtilmektedir(120). Aortik nabız dalga hızının analiz edildiği bir çalışmada KBH'da nabız dalga hızının; yaş, serum glukoz düzeyi, bel çevresi, ortalama kan basıncı ile doğru orantılı olarak arttığı ; böbrek fonksiyonları ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Her 10 ml/dk GFR azalmasında nabız dalga hızının 0,4 sn arttığı gözlenmiştir(119). Wang ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 102 hastayı dahil eden bir çalışmada kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KBH varlığında arteriyel sertlik ana belirleyicilerinin sistolik kan basıncı ve kreatinin klirensi olduğu belirtilmiştir (122). Yine Japonya'da Matsuda ve arkadaşlarının 2009 yılında nondiyabetik evre 1-5 KBH olan 50 hastada yaptığı bir çalışmada yaş, crp , kardiyovasküler hastalık varlığı, kreatinin klerensi ve nefroskleroz ; artmış nabız dalga hızı ile ilişkili bulunmuştur(123).

Bizim çalışmamızda nabız dalga hızı ile sadece sistolik kan basıncı ve HbA1c değeri arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Furosemid kullanımıyla nabız dalga hızı ilişkisi (p: 0.014) , çoklu analiz yöntemi kullanıldığında kaybolmaktadır. Bu durum; bu ilişkinin ilacın volüm yükünü ve sistolik kan basıncını azaltıcı etkisi nedeniyle saptandığını düşündürmektedir, çünkü volüm yükü arteriyel distansiyonu artırarak arteriyel sertliğin artmasına katkıda bulunmaktadır. Benzer ilişki diğer grup antihipertansif ilaçlarla saptanmamıştır ( B- bloker p: 0.27, Ca kanal blokeri p: 0.75, ACE inh p:0.6) .

Serum kreatinin değeri 1,47 mg/dl altında olan 1290 kişi ile yapılan bir çalışmada düşük kreatinin klirensi grubunda (68,5±15,6 ml/dk) standart kardiyovasküler risk faktörleri ve kan basıncından bağımsız olarak nabız dalga hızı ile kreatinin klirensi arasında ters ilişki olduğu



saptanmıştır ve hafif - orta derece kronik böbrek hastalığında nabız dalga hızının, azalmış kreatinin klirensi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür(121). Bizim çalışmamızda ise kreatinin klirensi ile; sistolik kan basıncından bağımsız olmayan ters orantılı bir ilişki söz konusudur (p:0.04).

Böbrek yetmezliği patofizyolojisine bakıldığında böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın su dengesinden ziyade daha çok sodyum (dolayısıyla ekstraselüler sıvı) dengesini etkilediği görülür. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile böbreğin sodyumu atma kapasitesi azalır ve ekstraselüler volüm artışına bağlı HT insidansı artar. Hipertansiyona neden olmanın ötesinde kronik sıvı yüklenmesi, arteriyel sertliğin bir göstergesi olan nabız dalga hızı artışına ve mortaliteyle yakın ilişkisi olan sol ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır(116-117). Volüm yükünün düzeltilmesi nabız dalga hızını azaltmaktadır. Özellikle ACE inhibitörü kullanımıyla bu azalma belirginleşmektedir(118). Ancak bizim çalışmamızda ACE inhibitörü kullanımıyla nabız dalga hızı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p:0.6). Ayrıca furosemid kullanımıyla ilişki saptanmasına rağmen , idrar sodium atılımı ile nabız dalga hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p:0.6).

Serum fosfor düzeyiyle nabız dalga hızı arasında da çoklu analiz yöntemi kullanıldığında kaybolan bir ilişki saptanmıştır (p:0.0077). Benzer ilişki, serum kalsiyum veya parathormon düzeyiyle mevcut değildir. Halbuki serum parathormon düzeyinin; kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bosworth ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yüksek PTH düzeyi ile endotel disfonksiyonu ve artmış aortik nabız basıncı arasında ilişki olduğu saptanmıştır(127). Lishmanov ve ark.(128) ile Bhuriya ve ark.(129); yaptıkları çalışmalarda, evre 3-4 KBH olan hastalarda yüksek PTH düzeyinin kardiyovasküler olaylar ile bağımsız ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Kuo ve arkadaşlarının 2005-2007 yılları arasında sağlık taramasına başvuran 9375 hastayla yaptığı bir çalışmada hiperürisemik hastalarda nabız dalga hızı yüksekliği tespit edilmiştir(124). Ancak bizim çalışmamızda ürik asit düzeyiyle böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda beklenebileceğinin aksine yaşla ,sigara içimiyle, antihiperlipidemik ilaç kullanımıyla, beden kitle indeksiyle, kronik böbrek hastalığı süresiyle de nabız dalga hızı arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

## SONUÇ

Kardiovasküler olayların bir öngörücüsü kabul edilen arteriyel sertliğin, kronik böbrek hastalığı , insülin direnci ve kontrolsüz kan şekeri regülasyonu olan bireylerde artmış olduğu bilinen bir gerçektir. Diyabetik böbrek hastalığı dahil diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının ilerlemesini geciktirmek için, hipoglisemi riski olan hastalar hariç, hedef HbA1c'nin yaklaşık %7 olması önerilmektedir. Bu çalışmamızdan çıkan sonuçlardan en önemlisi; normal HbA1c değerlerinde bile HbA1c değeri arttıkça nabız dalga hızının, dolayısıyla arteriyel sertliğin artmış olduğudur. Çalışmamız; kronik böbrek hastalığı olan bireylerde HbA1c değeri ve sistolik kan basıncı kontrolü ile arteriyel sertliğin modifiye edilmesi ve kardiyovasküler risk azaltılmasının amaçlandığı prospektif çalışmalara ışık tutacaktır.

## 10 .KAYNAKLAR

1-British Heart Foundaton.European Cardiovascular Disease Statistics, 2000.London: British Heart Foundation

2-Overview of the possible risk factors of cardiovascular disease.Peter WF Wilson. Feb 25, 2015.

3-Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010; 138(2): 112-8.

4-Primer on Kidney Diseases Forth Edition; Section X: Chronic Kidney Disease and its Therapy, Chapter 52: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease

5-Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization.*Arch Intern Med* 2004;164:659

6- Foley RN, Murray AM, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare Population, 1998-1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-495

7-US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.

8- US Renal Data System: USRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S81-S88.

9- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP: Report on Management of renal failure in Europe, 1991. *Nephrol Dial Trans – plant* 7 (suppl 2): 7-35, 1992.

10- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:112-9

11-Sarnak MJ Levey AS.Schoolwerth AC.Coresh J.Culleton B.Hamm LL.et al. Kidney disease as a risk factor the development of cardiovascular disease.A statement from the American Hearth Association Councils on Kidney in cardiovascular disease.High Blood

Pressure Research. Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108 (17) 2154-69

12- Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 2002;57:327-35.

13- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. Kidney Int 50: 600-608, 1996.

14- Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 99: 2434-2439, 1999.

15-Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. Circulation 2002; 105: 1202-7

16-Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 218-23

17-Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. Postgrad Med J 2004;80:624-33.

18-Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703-20.

19-Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003;348:2285-93.

20-Ruggenenti P, Fassi A, Parvanova-Ilieva A, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-51.

21-American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002;25 Suppl 1:85-96.

22-Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2005. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Art Ofset. İstanbul;2006:S-7.

23-Earle KA, Porter KK, Otsberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:286-90.

24-Pickup J, Williams G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G (Eds.). *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science;1997. p. 52.1-21.

25- Stary, H.C., et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995. 92(5): p. 1355-74.

26- Ross, R., Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115 - 26.

27- Buckalew, V.M., Jr., et al., Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis*, 1996. 28(6): p. 811-21.

28- Longenecker, J.C., 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): p. 1918-27.

29- Foley, R.N., et al., Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int*, 1996. 49(5): p. 1379-85.

30- Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(8): p. 1983-92.

- 31- Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J: Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 60: 298–305, 2011
- 32- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL: Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362: 800–811, 2010
- 33- Kasiske, B.L., Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998.32(5 Suppl 3): p. S142 56.
- 34- Quaschnig, T., et al., Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38(4 Suppl 1): p. S14 9
- 35-London, G., Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16 Suppl 2: p. 3 6.
- 36-Foley, R.N., et al., The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1996. 28(1): p. 53 61.
- 37-Levin, A., et al., Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*, 1999. 34(1): p. 125 34.
- 38-Iaina, A., D.S. Silverberg, and D. Wexler, Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio renal anemia syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005. 2(2): p. 95 100.
- 39-Block, G.A., et al., Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(8): p. 2208 18.
- 40-Young, E.W., et al., Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2004. 44(5 Suppl 2): p. 34 8.
- 41-Young, E.W., et al., Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2005. 67(3): p. 1179 87.

42-Block, G.A., et al., 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): p. 607-17.

43-Ganesh, S.K., et al., Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2001. 12(10): p. 2131-8.

45-Jofre, R., et al., Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(12 Suppl 3): p. S274-80.

46-Vaziri, N.D., F. Oveisi, and Y. Ding, Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension. *Kidney Int*, 1998. 53(6): p. 1748-54.

47-Himmelfarb, J., et al., The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*, 2002. 62(5): p. 1524-38.

48-Tetta, C., et al., An overview of haemodialysis and oxidant stress. *Blood Purif*, 1999. 17(2-3): p. 118-26.

49-Ross, R., Atherosclerosis -an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.

50- Yeh, E.T., CRP as a mediator of disease. *Circulation*, 2004. 109(21 Suppl 1): p. III1-4.

51- Danesh, J., et al., C reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(14): p. 1387-97.

52- Ridker, P.M., et al., Non HDL cholesterol, apolipoproteins A I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*, 2005. 294(3): p. 326-33.

53- Ross, R., Atherosclerosis -an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.

- 54- Bhakdi, S., et al., Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(10): p. 2348 54.
- 55- Wanner, C., et al., Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 2002(80): p. 99 102.
- 56- Yeun, J.Y., et al., C Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(3): p. 469 76.
- 57- Heinrich, J., et al., Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost*, 1995. 73(3): p. 374 9.
- 58- Stuveling, E.M., et al., C reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non diabetic population. *Kidney Int*, 2003. 63(2): p. 654 61.
- 59- Docci, D., et al., Elevated serum levels of C reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron*, 1990. 56(4): p. 364 7.
- 60- McIntyre, C., et al., Serum C reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol*, 1997. 48(6): p. 371 4.
- 61- INVESTIGATORS, C.C.R.E.E.i.D.P., C reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(10): p. 2710 1.
- 62- Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta analysis. *JAMA*, 2002. 288(16): p. 2015 22.
- 63- Wald, D.S., M. Law, and J.K. Morris, Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta analysis. *BMJ*, 2002. 325(7374): p. 1202.



- 64- Robinson, K., et al., Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*, 1996. 94(11): p. 2743 8.
- 65- Dennis, V.W. and K. Robinson, Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int Suppl*, 1996. 57: p. S11 7.
- 66- Suliman, M.E., et al., Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2000. 57(4): p. 1727 35.
- 67- Lonn, E., et al., Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006. 354(15): p. 1567 77.
- 68- Zoungas, S., et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(6): p. 1108 16.
- 69-Vallance, P. and J. Leiper, Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(6): p. 1023 30.
- 70-Kielstein, J.T., et al., Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, 2004. 109(2): p. 172 7.
- 71-Cooke, J.P., Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*, 2004. 109(15): p. 1813 8.
- 72-Vallance, P., et al., Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992. 339(8793): p. 572 5.
- 73-Zoccali, C., et al., Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end stage renal disease: a prospective study. *Lancet*, 2001. 358(9299): p. 2113 7.

74-Matsuguma, K., et al., Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2176-83.

75-Ravani, P., et al., Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(8): p. 2449-55.

77-Kielstein, J.T., et al., Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(1): p. 170-6.

78-Kielstein, J.T., et al., ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(9): p. 1742-5.

79- Sangiorgi, G., et al., Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(1): p. 126-33.

80- Guerin, A.P., et al., Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006. 15(2): p. 105-10.

81- Johnson, R.C., J.A. Leopold, and J. Loscalzo, Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res*, 2006. 99(10): p. 1044-59.

82- Ketteler, M., G. Schlieper, and J. Floege, Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*, 2006. 47(6): p. 1027-34.

83- Pannier, B., et al., Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end stage renal disease patients. *Hypertension*, 2005. 45(4): p. 592-6.

- 84- 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(2):315-21.
- 85- London, G.M., et al., Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005. 14(6): p. 525 31.
- 86- Moe, S.M., et al., Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*, 2005. 67(6): p. 2295 304.
- 87- Ketteler, M., G. Schlieper, and J. Floege, Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*, 2006. 47(6): p. 1027 34.
- 88- Moe, S.M., et al., Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*, 2005. 67(6): p. 2295 304
- 89- Russo, D., et al., Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2004. 44(6): p. 1024 30.
- 90-Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR: Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*, 14(8 Pt 1):798-803, 2001.
- 91-Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352(9137):1347- 1351, 1998.
- 92-T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz and T. Munzel, Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104 ;2673–8, 2001.

- 93- . Peterson ED, Pollack CV, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, Barron HV, for the National Registry of Myocardial Infarction (NRM) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:45-53. 62.
- Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335
- 94-Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
- 95- Safar ME,Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864 2869.
- 96- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.
- 97- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596
- 98- Karakaş M. Tip 2 diyabetik hastalarda sıkı glisemik ve metabolik kontrolün aortik sertlik üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2006
- 99- O'Rourke MF. Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh:Churchill 1982.
- 102- Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical&Biological Engineering*, 10:327–335,1972.

- 103- Durier S, Fassot C, Laurant S, Boutouyrie P, Couetil JP, Fine E. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation*. 2003; 108:1845-51.
- 104- Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-43 Epub 2005 Feb 24
- 105- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304.
- 106- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- 107- Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*
- 108- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9
- 109- Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc Van Bortel. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006; 27, 2588-2605.
- 110- Nichols WW, O'Rourke MF: Properties of the arterial wall. McDonald's blood flow in arteries. Vol. 77. Philadelphia: Lea&Ferbiger; 1988, pp.947-954
- 111- Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002; 15:445-452
- 112- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358:1400-1404.
- 113- Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness

indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995; 91:1432–1443.

114- Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:2021–2026.

115- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988; 318:1315–1321.

116-Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 227-44.

117-Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):177-83

118-Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 460-72.

119-Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, McG Thom SA, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(1): 270-6.

120-Townsend RR, Chirinos JA, Sozio SM, Chen J, Rafey M, Joffe MP, Duckworth MJ. Comparison of Standard Blood Pressure, Pulse wave velocity and central hemodynamics in ckd progression: a CRIC ancillary study. *Hypertension* 2010; 56: e50-e166

121-Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1834-41.

122- Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3): 494-501

123- Matsuda N, Takei T, Fujiu A, Ogawa T, Nitta K. Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(1): 57-62.

124- Kuo CF, Yu KH, Luo SF, Ko YS, Wen MS, Lin YS, Hung KC, Chen CC, Lin CM, Hwang JS, Tseng WY, Chen HW, Shen YM, See LC. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(6): 1189-96.

125- Park S, Lakatta EG: Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012, 53:258-61.

126- . Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K: Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005, 180:189-95.

127- Bosworth C, Sachs MC, Duprez D, Hoofnagle AN, Ix JH, Jacobs DR, Jr., Peralta CA, Siscovick DS, Kestenbaum B, de Boer IH: Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical endocrinology* 2013,79:429-36.

128- Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A: Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *International urology and nephrology* 2012, 44:541-7.

129- Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL: Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases :the official journal of the National Kidney Foundation* 2009, 53:S3-10.