

ÜROTENSİN-II' NİN SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA ATEROSKLEROZ ÜZERİNE KORUYUCU ROLÜ OLABİLİR Mİ?

Ceyla Konca¹, Ülver Derici², Rüya Mutluay², Çağrı Ağırgün³, Sevim Gönen², Fatma Ayerden Ebinç², Kadriye Altıok Reis², Yasemin Erten², Musa Bali², Turgay Arınsoy², Şükrü Sindel²

¹Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Gazi Üniversitesi Hastanesi, Ankara;

² Nefroloji BD, Gazi Üniversitesi Hastanesi, Ankara;

³Radyoloji ABD, Gazi Üniversitesi Hastanesi, Ankara

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler olay riski artmıştır

- Kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığında en sık morbidite ve mortalite nedenidir.

Levey AS et al Am J Kidney Dis. 1998 Nov;32(5):853-906

- Artmış geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri:
 - Artmış hipertansiyon ve diyabet sıklığı, üremik dislipidemi, fiziksel inaktivite
- Geleneksel olmayan üremiye özgü veya diyaliz ile ilişkili risk faktörleri:
 - Albüminüri, hiperhomosisteinemi, anemi, anormal kalsiyum/fosfor metabolizması, volüm yüklenmesi, oksidatif stres, inflamasyon, malnutrisyon, bozuk nitrik oksid-endotelin dengesi

Uhlig K et al, Semin Dial. 2003 Mar-Apr;16(2):118-27

GİRİŞ

Ürotensin-II (U-II)

- ilk defa balıklarda tanımlanmış (teleost balığı kaudal nörosekretuar sistem)
- 11 amino asidden oluşan bir peptid
- U-II ve reseptörü (human orphan G-protein-coupled receptor, GPR14)
 - ✓ Kalp (myokard, koroner arter endoteli)
 - ✓ Akciğerler (pulmoner arter)
 - ✓ Kan damarları (vasküler endotel ve düz kas hücreleri)
 - ✓ Böbrekler (tübül epiteli, renal kapiller endotel hücreleri, renal glomerüler endotel hücreleri)
 - ✓ Sinir sistemi

GİRİŞ

U-II'nin vasküler tonus üzerine etkileri

- U-II'nin, endotelin-1'den daha kuvvetli vazokonstriktör etkilerinin izlenmesi nedeniyle, memelilerde tanımlanmış en kuvvetli vazokonstriktör madde olduğu öne sürülmüştür (cynomolgus monkey).

Ames, R.S., et al. Nature, 1999. 401(6750): p. 282-6.

- U-II'in kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, canlı türüne, söz konusu vasküler yatağın tipine, reseptör yoğunluğuna ve doza bağımlı olarak değişmektedir .

Tolle, M. et al Peptides, 2008. 29(5): p. 743-63.

- U-II'nin, endotele bağımlı vazodilatatör ve endotelden bağımsız vazokonstriktör etkileri olduğu ve net etkisinin bu ikisi arasındaki dengeye bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Maguire, J.J. et al. Br J Pharmacol, 2002. 137(5): p. 579-88.

GİRİŞ

U-II'nin kardiyovasküler hastalıklarda rolü olabilir

- U-II'nin, koroner arter, karotid arter ve aortadaki aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonu artmıştır.

Ames, R.S., et al., Nature, 1999. 401(6750): p. 282-6

Bousette, N., et al., Atherosclerosis, 2004. 176(1): p. 117-23

- U-II, aterosklerotik plaklarda köpük hücre oluşumunu arttırmaktadır.

Watanabe, T., et al., Hypertension, 2005. 46(4): p. 738-44

- Akut koroner sendromu olanlarda, plazma U-II düzeyleri azalmaktadır.

Joyal, D., et al., Int J Cardiol, 2006. 108(1): p. 31-5

- Myokard enfarktüsü geçirenlerde U-II düzeyini artmaktadır ve düşük düzeyler daha kötü prognozla ilişkilidir.

Khan, S.Q., et al., Int J Cardiol, 2007. 117(3): p. 323-8

Renal disfonksiyonda U-II düzeyleri
değişebilir.

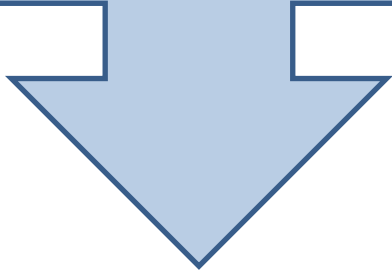
AMAÇ

- Biz bu çalışmada;
 - (i) SDBY hastalarında U-II düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı ;
 - (ii) U-II ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

DİZAYN

SDBY grubu (n=46)

Haftada 3 gün rutin bikarbonatlı hemodiyaliz ihtiyacı olan evre 5 (Cockcroft-Gault'a göre kreatinin klerensi <15 ml/dk/1.73m²) kronik böbrek hastaları

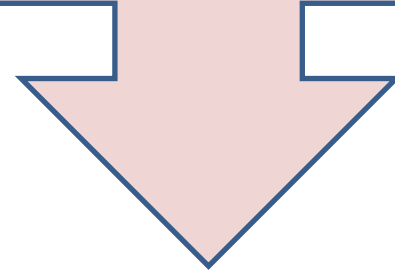


U-II

KIMK (Karotid arter intima-media kalınlığı)
Diğer laboratuvar parametreleri

Sağlıklı Kontroller (n=35)

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler olay (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay) öyküsü olmayan renal fonksiyonları normal (Cockcroft-Gault'a göre kreatinin klerensi >90 ml/dk/1.73m²) gönüllüler



U-II

KIMK

Materyal ve Metod

- **U-II**

- ELISA (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont,CA,ABD)

- **Karotis intima-media kalınlık ölçümü**

- Denekler supin pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler ATL (HDI 5000, Philips Bothell WA) marka ultrason cihazının 7 MHz'lik lineer probu ile görüntülendi. Ana karotid arter bulbusunun 2 cm proksimalinde, aterosklerotik plak içermeyen 1 cm'lik segment belirlenip, intima media kalınlığı ölçüldü. Ölçüm, lümen ile media tabakasının oluşturduğu, ekojen hat arasında yapıldı. Ortalama karotis intima-media kalınlığı (KIMK) sağ ve sol KIMK değerleri toplanarak aritmetik ortalamaları alınmak suretiyle hesaplandı.

- **Diğer laboratuvar parametreleri**

- Biyokimyasal parametreler (serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, açlık kan şekeri, parathormon) ve hemoglobin düzeyi

İstatistiksel Analiz

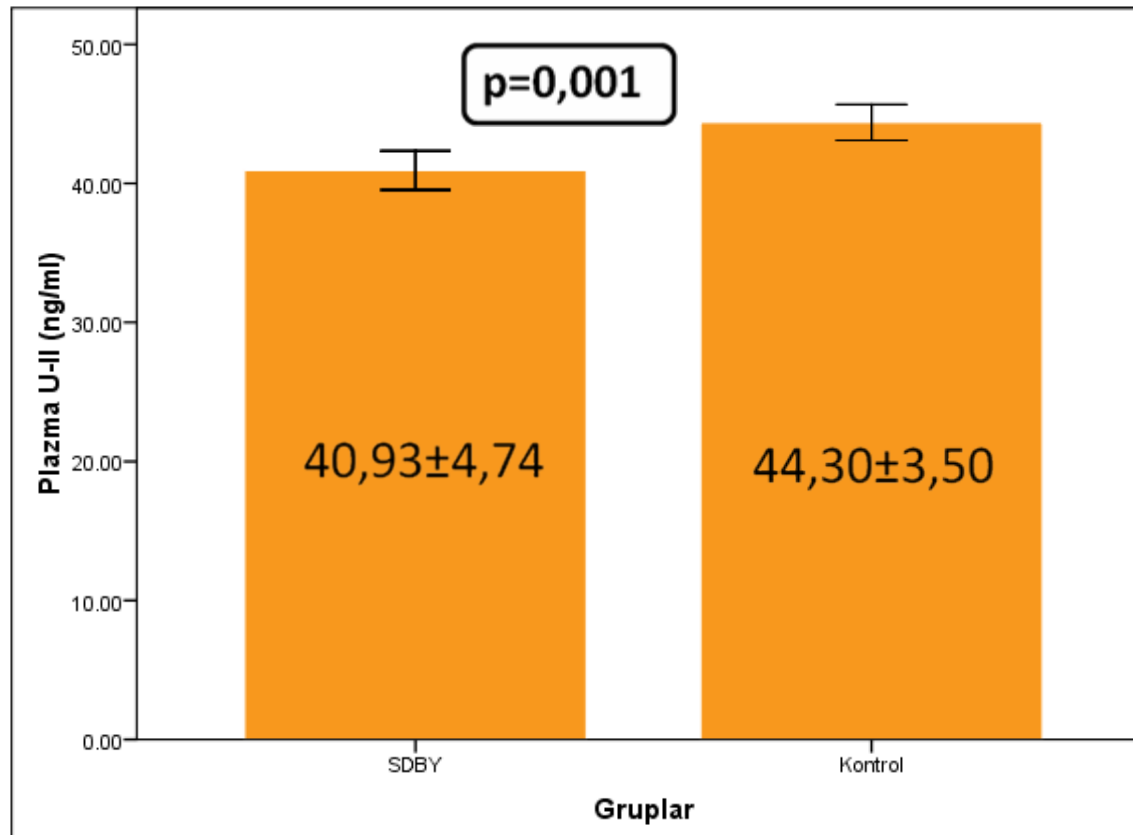
- Parametrik değişkenler (yaş, vücut kitle indeksi, KIMK, U-II, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, fosfor, parathormon, kalsiyum-fosfor çarpımı, total kolesterol, HDL, LDL, albumin) tek yönlü ANOVA; nonparametrik değişkenler ki-kare testi ile incelendi. Parametrik değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında t-test kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Multivariate analiz için stepwise regresyon analizi (backward conditional) kullanıldı.
- Sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde verildi ve 0.05'ten küçük olan p değerleri anlamlı kabul edildi.
- Analizler için SPSS 16.0.0 paket programı kullanıldı.

SONUÇLAR

	SDBY Hastaları (n=46)	Kontroller (n=35)	p
Cinsiyet (Erkek)	29/46 (%63,0)	17/35 (%48,6)	NS
Yaş, yıl	59,4±10,4	54,0±10,3	NS
VKİ, kg/m ²	23,8±5,2	25,2±4,3	NS
Sigara	29/46 (%63,0)	18/35 (%51,4)	NS
Diyabetes Mellitus	14/46 (%30,4)	0/35 (%0,0)	-
Hipertansiyon	33/46 (%71,7)	0/35 (%0,0)	-
Kardiyovasküler olay	25/46 (%54,3)	0/35 (%0,0)	-
Hiperlipidemi	10/46 (%21,7)	0/35 (%0,0)	-
<i>VKİ: vücut kitle indeksi; NS: nonsignificant</i>			

SONUÇLAR

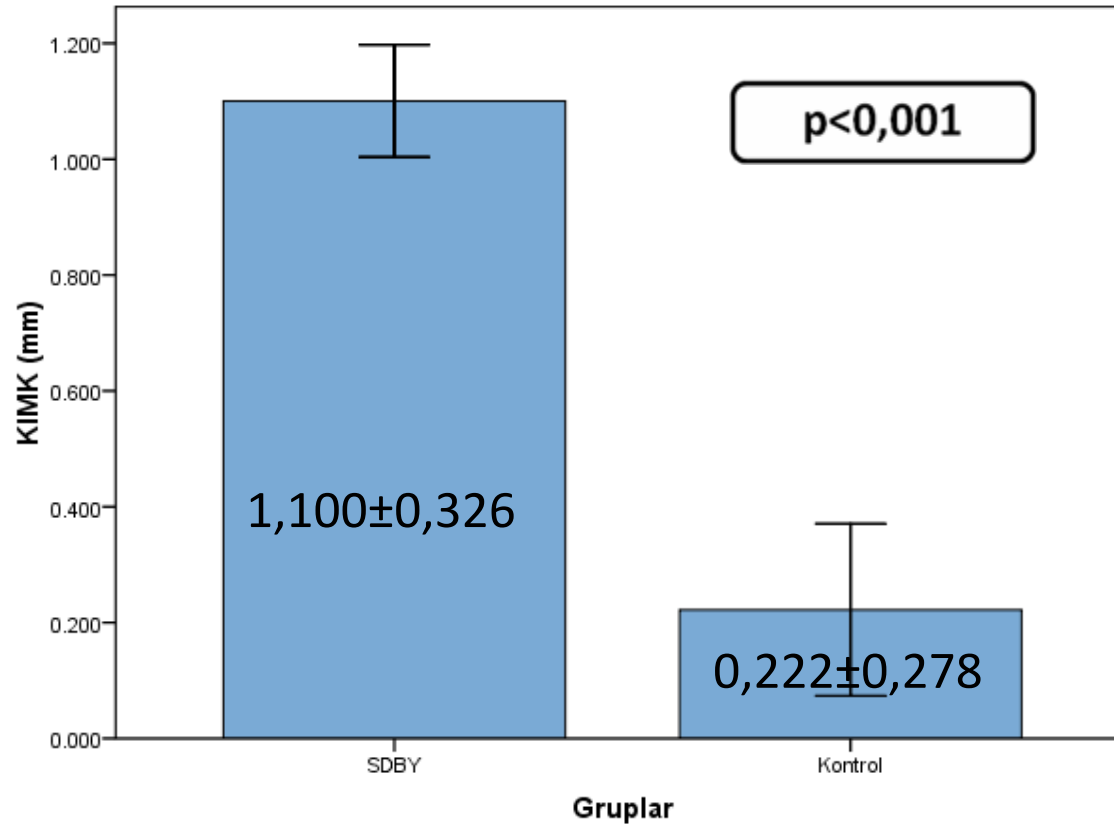
SDBY hastalarının plazma U-II düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptandı.



Error Bars: 95% CI

SONUÇLAR

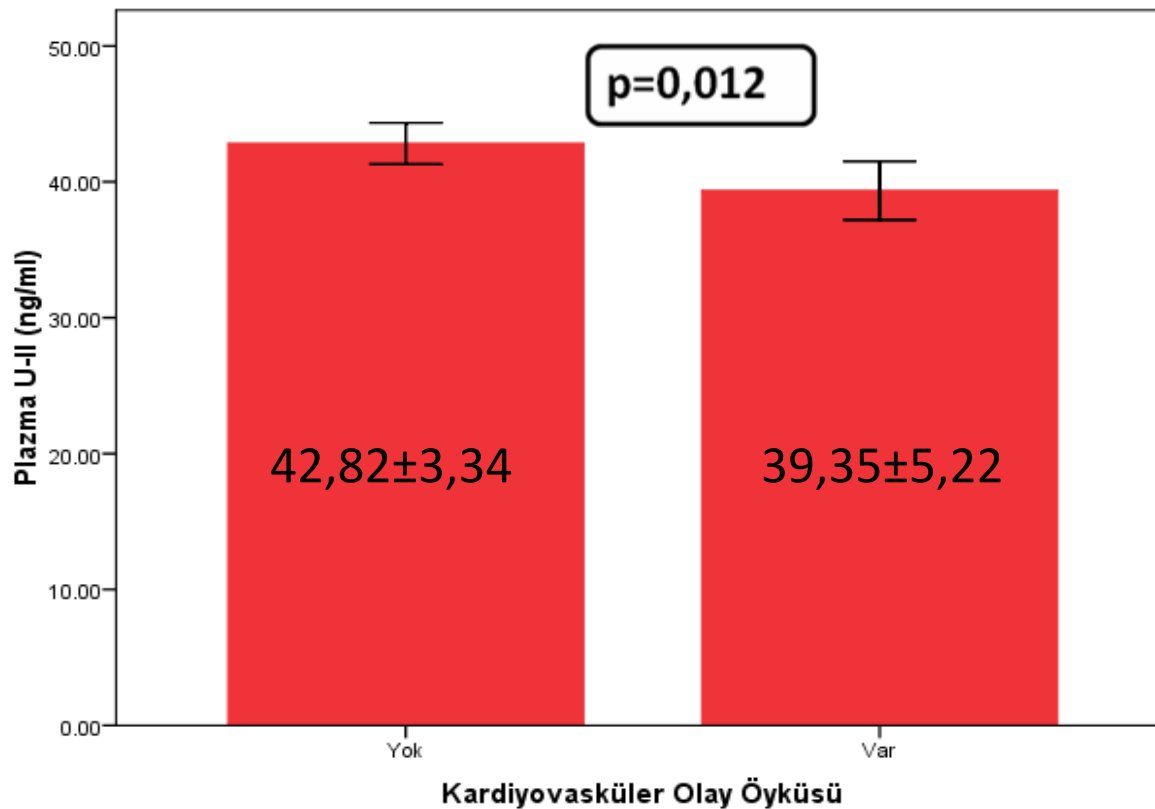
SDBY hastalarının ortalama KIMK değerleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı.



Error Bars: 95% CI

SONUÇLAR

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan SDBY hastalarında U-II düzeylerinin, olmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü.



Error Bars: 95% CI

SONUÇLAR

Kardiyovasküler olay öyküsü üzerine etkisi olabilecek diğer parametreler modele konulduğunda (yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, vücut kitle indeksi, sigara, LDL kolesterol) U-II düzeylerinin kardiyovasküler risk üzerine olan devam etkisinin devam ettiği görüldü.

Kardiyovasküler Olay	Multivariate Analiz	
	Odds Ratio (95% CI)	p
U-II	0,77 (0,62-0,97)	0,03
Yaş	1,12 (1,01-1,24)	0,03
Cinsiyet (erkek)	9,35 (1,19-73,61)	0,03
Diyabetes Mellitus	12,34 (1,65-92,43)	0,01
Hipertansiyon, vücut kitle indeksi, sigara ve LDL kolesterol her biri için $p>0.05$		

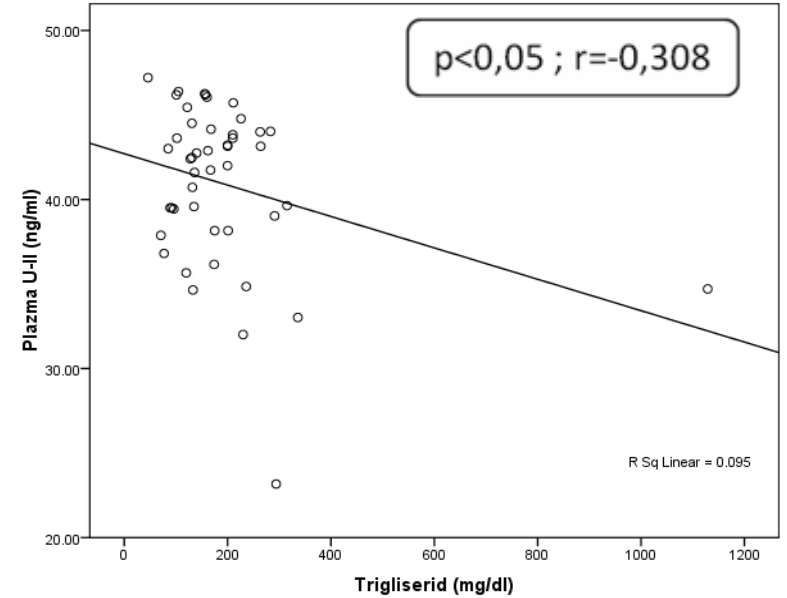
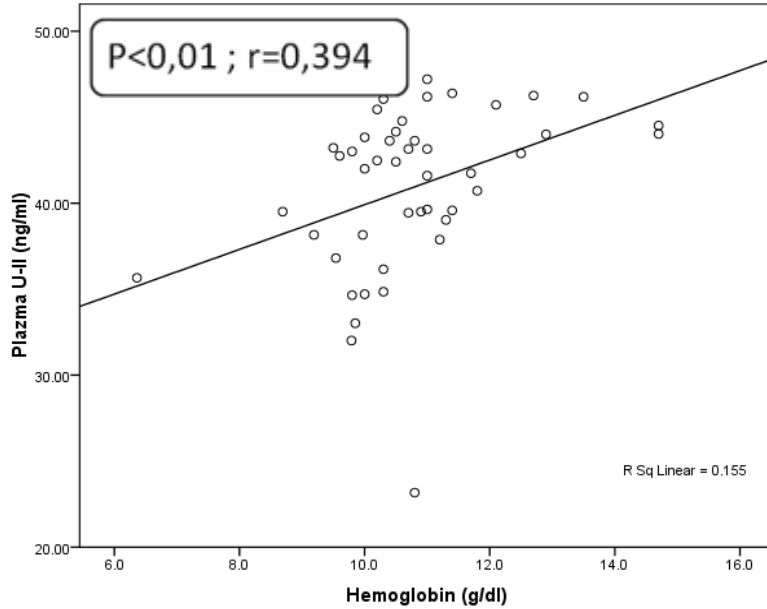
SONUÇLAR

Cinsiyetin, sigara kullanımının, diyabet, hipertansiyon veya hiperlipidemi varlığının plazma U-II düzeyleri üzerinde etkisi olmadığı izlendi.

Plazma U-II		SDBY	p	Kontrol	p
Cinsiyet	E	40,84±5,06	NS	44,40±4,35	NS
	K	41,10±4,31		44,38±2,76	
Sigara	Var	41,55±5,05	NS	45,36±2,75	NS
	Yok	39,89±4,12		43,29±4,17	
Diyabet	Var	40,53±3,62	NS	-	-
	Yok	41,11±5,21		44,39±3,58	
Hipertansiyon	Var	40,14±4,93	NS	-	-
	Yok	42,96±3,68		44,39±3,58	
Hiperlipidemi	Var	39,10±3,89	NS	-	-
	Yok	41,45±4,88		44,39±3,58	

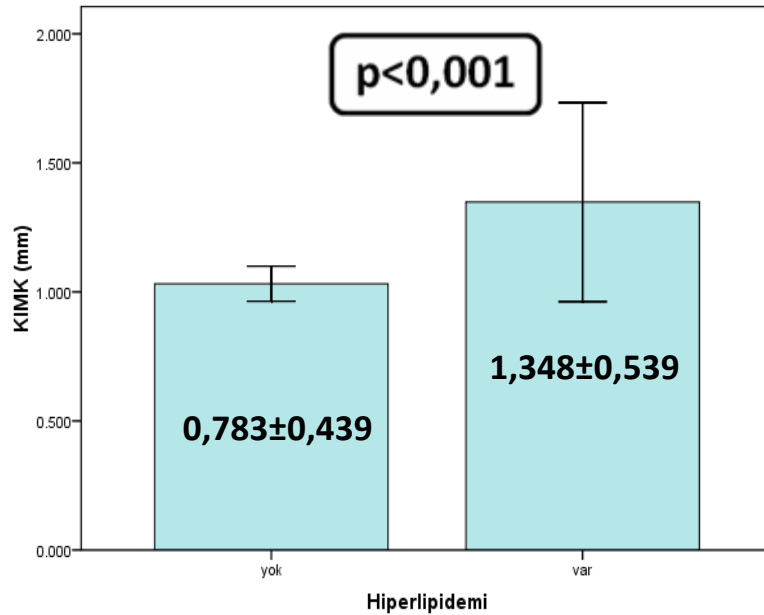
SONUÇLAR

- Plazma U-II ile KIMK ölçümleri arasında korelasyon izlenmedi ($p=0,199$).
- Biyokimyasal parametrelerden ürik asit, kalsiyum, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpanı, parathormon, albumin, total kolesterol, LDL, HDL ile plazma U-II düzeyleri arasında korelasyon izlenmezken, hemoglobin ile U-II düzeyleri arasında pozitif, trigliserid ile U-II düzeyleri arasında ise negatif korelasyon izlendi.

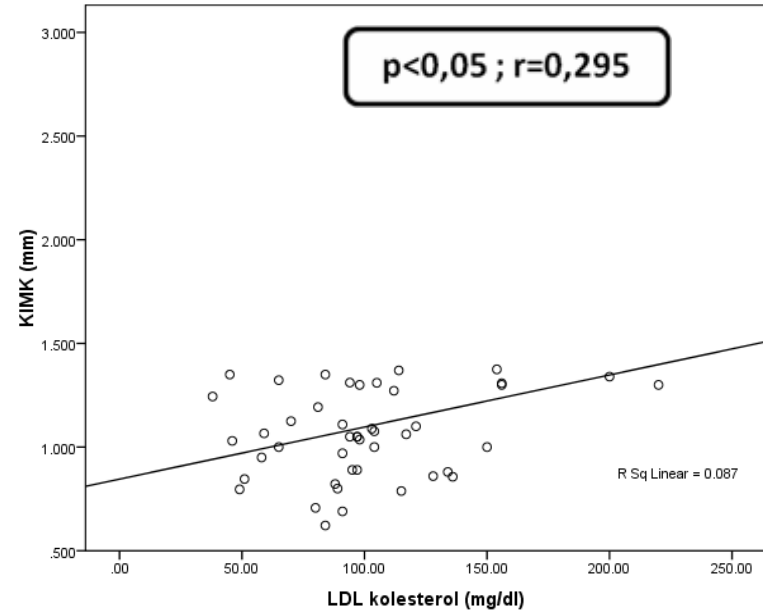


SONUÇLAR

Hiperlipidemisi olan SDBY hastalarında KIMK'nın hiperlipidemisi olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve LDL kolesterol ile KIMK arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu görüldü.



Error Bars: 95% CI



SONUÇLAR

Çalışmamızda SDBY hastalarında

- Plazma U-II düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğu;
- Kardiyovasküler hastalık öyküsünün, düşük plazma U-II düzeyleriyle ilişkili olduğunu;
- KIMK kontrollere göre yüksek olduğunu ve hiperlipidemi varlığı ile ilişkili olduğunu

bulduk.

TARTIŞMA

Renal disfonksiyonda U-II düzeyleri

- SDBY'de plazma U-II düzeyleri artmıştır.

Totsune, K., et al. Lancet, 2001. 358(9284): p. 810-1

Zoccali, C., et al. Kidney Int, 2006. 69(7): p. 1253-8

- Dializ ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastalarında plazma U-II düzeyleri artmıştır.

Totsune, K., et al. Peptides, 2004. 25(10): p. 1809-14.

Ravani, P., et al. Kidney Int, 2008. 73(1): p. 95-101

- Glomerüler filtrasyon hızı normal diyabetik nefropatide plazma U-II düzeyleri artmıştır.

Totsune, K., et al. Clin Sci (Lond), 2003. 104(1): p. 1-5

- Minimal change hastalığı olan glomerüler filtrasyon hızı normal vakalarda plazma U-II düzeyleri kontrollerden düşüktür.

Balat, A., et al. Pediatr Nephrol, 2005. 20(1): p. 42-5

TARTIŞMA

Renal disfonksiyonda U-II ve kardiyovasküler risk ilişkisi

- SDBY hastalarında düşük U-II düzeyleri artmış kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkilidir.

Zoccali, C., et al. Kidney Int, 2006. 69(7): p. 1253-8

- Dializ ihtiyacı olamayan kronik böbrek hastalarında düşük U-II düzeyleri artmış kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkilidir.

Ravani, P., et al. Kidney Int, 2008. 73(1): p. 95-101

TARTIŞMA

KIMK

- KIMK'nın SDBY hastalarında artmış olması

(Preston, E., et al., Am J Kidney Dis, 2005. 46(5): p. 856-62; Zoungas, S., et al., Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. 27(8): p. 639-41).

ve

- Hiperlipidemi ile ilişkisi (Järvisalo, MJ. Et al., Circulation. 2001 Dec 11;104(24):2943-7; Grobbee, DE. Et al., Int J Cardiol. 2004 Sep;96(3):447-59)

literatürle uyumludur

TARTIŞMA

Laboratuvar Parametreleri

- Aneminin bu hastalarda kardiyovasküler bir risk faktörü olması nedeniyle plazma U-II düzeyleri ile hemoglobin arasındaki pozitif korelasyon anlamlıdır.
- Trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi koruyucu etkiyi destekleyebilir.
- Yine de hem bu korelasyonların izlenmesi hem de diğer lipid parametreleri, kalsiyum-fosfor metabolizması ve KIMK ile korelasyon izlenmemesi hastaların almakta oldukları tedavilerden etkilenebileceği için (statin, fosfor bağlayıcılar, EPO) dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmanın...

Zayıf Yönleri

- ✓ Hasta sayısı az
- ✓ İlaç tedavilerine göre subgrup analizi yapılamadı
- ✓ İdrar U-II düzeyi?
- ✓ Doku U-II düzeyi?

Öneriler

- ✓ Daha yüksek hasta sayısı
- ✓ Evre 3 ve 4 kronik böbrek hastaları
- ✓ İlaç tedavilerine göre randomizasyon
- ✓ İdrar U-II ve U-II kleransı tespiti
- ✓ Prospektif dizayn, survival analizi

Teşekkürler