T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Kronik Böbrek Hastalığının Evrelere göre Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık Prevalansı ve Mortaliteye Etkisi

Dr. Hüseyin Bülent Mermer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Kronik Böbrek Hastalığının Evrelere göre Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık Prevalansı ve Mortaliteye Etkisi

Dr. Hüseyin Bülent Mermer

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/202

_

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ……iv

KISALTMALAR……v

TABLO LİSTESİ ……vi

ŞEKİL LİSTESİ ……vii

ÖZET ……viii

ABSTRACT ……x

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……1

2. GENEL BİLGİLER ……1

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi……2

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Dislipidemi……2

2.3 Kronik Böbrek Hastalığında Lipid Yönetimi……9

3. Materyal ve Method ……17

3.1 Hasta Seçimi ve Laboratuvar…… ……17

3.2 İstatistik……21

4. Bulgular ……22

5. Tartışma ……38

6. Limitasyonlar……47

7. Sonuç ……48

8. Kaynakça ……49

9. Özgeçmiş ……52

KISALTMALAR

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IDL: Ara Yoğunluklu Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Apo(a): Apoliprotein A

Lp(a): Lipoprotein a

LCAT: Lesitin Kolesterol AsilTransferaz

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton Diyalizi

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

MICS: Malnütrisyon-İnflamasyon Kompleks

TABLO LİSTESİ

Tablo1: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı……23

Tablo 2: Evrelere göre ilk ölçülen değerler……..25

Tablo 3: Sağ kalan ve Vefat Edenlerde İlaç Kullanımı ve Hastalık Öyküsü……26

Tablo 4: İlk ve Son Laboratuvar Değerlerinin Yaşayan ve Vefat Edenlerdeki Ortalaması……..27

Tablo 5: İlk ve Son Laboratuvar Değerlerinin Yaşayan ve Vefat Edenlerdeki Ortalaması……..28

Tablo 6: Sağ kalan ve hayatını kaybeden hastaların değerlerinin takip sırasındaki değişimi……..29

Tablo 7: Laboratuvar Parametlerinin Değişimi ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki……30

Tablo 8: Laboratuvar Parametlerinin Değişimi ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki……31

Tablo 9: Laboratuvar Parametlerinin Değişimi ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki……32

Tablo 10: Hastalık öyküsü/İlaç kullanımı ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki……33

Tablo 11*:* eGFR Değişimi ile Parametre Değişimlerinin İlişkisi……..35

Tablo 12: Evresi Kötüleşen Hastalar için Risk Faktörlerinin Hesaplanması……..36

Tablo 13: Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörlerinin Hesaplanması……..37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Lipoprotein Metabolizması……4

Şekil 2: Hastaların Çalışmaya Uygunluğunun Kontrolü……18

Şekil 3: KDIGO'nun Belirlediği Böbrek Fonksiyon Evreleri……18

Şekil 4: Çalışmadaki İlaçların Sınıflandırılması……20

Şekil 5: Hastaların Evrelere göre Dağılımı……24

ÖZET

Giriş: Kronik Böbrek Hastalığı global bir sağlık sorunudur ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için majör bir risk faktörüdür. Dislipidemi Kronik Böbrek Hastalığında sık görülür ve Kardiyovasküler Hastalık gelişimi için majör risk faktörlerindendir. Çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğunun lipid profiline etkisi ve mortalite üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye kliniklerinde 01.01. 2019-31.12.2019 tarihleri arasında Kronik Böbrek Yetmezliği tanısı almış 8120 hastanın verileri incelendi. Eksik verileri olan hastalar, diyalize giren hastalar, KBH evre 1 ve evre 2 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik Böbrek Yetmezliği tanısı olup evre 3a-5 arası olan toplam 1323 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 2019'daki ilk kan değerleri incelenerek eGFR değerlerine göre gruplara ayrıldı. Bu grupların böbrek fonksiyonları ile lipid profilleri, biyokimyasal değerleri, kullandığı ilaçlar ve prognozları arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: 1323 hastanın yaş ortalaması 68,3 (minimum 20, maximum 96) idi. Hastalarımızın 602'si(%45) erkek, 721'i(%55) kadın idi. 1323'ün hastanın 570'i evre 3a, 389'u evre 3b, 262'si evre 4, 102'si evre 5 olarak saptandı.

EGFR progresyonunu etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde (yaş, başlangıç eGFR kategorisi, Delta CRP % artması, Delta HDL % azalması, Delta LDL% artması, Delta Triglserid % artması ve Delta HbA1c % artması) progresyon üzerine etkisi incelendiğinde başlangıç Egfr 3a'ya göre Evre 5 ($p<0,001$, OR=2,579), delta CRP % artması ($p<0,001$, OR=1,491), delta Trigliserid % artması ($p=0,038$, OR=0,780), ve delta HbA1c % artması ($p=0,031$, OR=0,765) en etkili risk faktörleridir. Mortaliteyi etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modeli (yaş, başlangıç eGFR kategorisi, Delta CRP % artması, Delta HDL % azalması, Delta LDL% artması , Delta Triglserid % artması ve Delta HbA1c % artması) etkisi incelendiğinde başlangıç eGFR 3a ya göre Evre 4 ($p=0,001$,

OR=1,981), eGFR 3a ya göre Evre 5 (p<0,001, OR=3,092), delta CRP % artması (p<0,001, OR=1,880), deta Trigliserid % artması (p=0,019, OR=0,661), ve delta HbA1c % artması (p=0,004, OR=0,589) en etkili risk faktörleridir.

Sonuç: Böbrek hastalığı progresyonunda ve mortalite için başlangıç böbrek hastalığı evresi ve inflamasyon en etkili risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, mortalite, egfr, ldl, hdl, trigliserid

ABSTRACT

İntroduction: Chronic Kidney Disease is a global health problem and a major risk factor for the development of cardiovascular disease. Dyslipidemia is common in Chronic Kidney Disease and is one of the major risk factors for the development of Cardiovascular Disease. In our study, we aimed to evaluate the effects of renal dysfunction on lipid profile and mortality.

Materials and Methods: The data of 8120 patients diagnosed with Chronic Kidney Failure in 2019 were analyzed. Patients with missing data, patients on dialysis, and patients with CKD stage 1 and stage 2 were not included in the study. A total of 1323 patients with a diagnosis of Chronic Renal Failure between stages 3a-5 were included in the study. The first blood values of the patients in 2019 were examined and they were divided into groups according to their eGFR values. The relationships between kidney functions and lipid profiles, biochemical values, drugs used and prognosis of these groups were evaluated.

Results: The mean age of 1323 patients was 68.3 (minimum 20, maximum 96). Of our patients, 602 (45%) were male and 721 (55%) were female. Of the 1323 patients, 570 were identified as stage 3a, 389 as stage 3b, 262 as stage 4, and 102 as stage 5.

When the effect on progression is examined in the cox regression model (age, initial eGFR category, Delta CRP % increase, Delta HDL % decrease, Delta LDL % increase, Delta Triglyceride % increase and Delta HbA1c % increase) created from the variables affecting EGFR progression, initial Egfr stage 5 to 3a ($p<0.001$, OR=2.579), delta CRP % increase ($p<0.001$, OR=1.491), delta Triglyceride % increase ($p=0.038$, OR=0.780), and delta HbA1c % increase ($p=0.031$, OR) =0.765) are the most effective risk factors. When the effect of the cox regression model (age, baseline eGFR category, Delta CRP % increase, Delta HDL % decrease, Delta LDL % increased, Delta Triglyceride % increased and Delta HbA1c % increased), which is formed from the variables affecting mortality, stage 4 compared to 3a($p =0.001$,

OR=1,981), stage 5 compared to stage 3a (p<0.001, OR=3.092), % increase in delta CRP (p<0.001, OR=1,880), % increase in deta Triglyceride (p=0.019, OR=0.661)), and % increase in delta HbA1c (p=0.004, OR=0.589) are the most effective risk factors.

Conclusion: Initial kidney disease stage and inflammation are the most influential risk factors for kidney disease progression and mortality.

Keywords: chronic renal disease, cardiovascular diseases, dyslipidemia, mortality, egfr, ldl, hdl, triglyceride

1.Giriş ve Amaç

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH), Kronik böbrek hastalığı (KBH) hastalarında en sık ölüm nedenidir[1,2]. KBH hastalarında KVH için risk faktörlerinin erken tespiti ve yönetimi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek için daha etkili tarama ve tedavi stratejileri geliştirebilmeye fırsat sağlar. Yaşlılık, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi KVH için geleneksel risk faktörlerine ek olarak, anemi, inflamasyon ve oksidatif stres gibi geleneksel olmayan risk faktörleri ve KBH'daki mineral ve kemik anormalliklerininde KBH'de gözlenen KVH prevalansının artması üzerinde etkisi vardır[3–7]. KBH'lı hastalarda gelişen KVH için patofizyolojik mekanizmalar; hiperlipidemi, üremik toksinler, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu sonucunda aterosklerotik plakların yaygın ve muhtemelen hızlanmış oluşumudur[8,9]. Son çalışmalar, böbrek fonksiyonu azaldıkça Trigliserid seviyelerinin yükseldiğini ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol'de azalma ve disfonksiyon olduğunu ortaya koymuştur[10–12].Bu çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonun lipid profiline ve mortaliteye etkisini tartışmayı amaçladık.

2.Genel Bilgiler

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), artan sıklığı ve yaygınlığı ile günümüzün önde gelen halk sağlığı sorunlarından biridir. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative'e (K/DOQI) göre, KBH, böbrek hasarı veya en az 3 ay boyunca böbrek glomerüler filtrasyon hızının (GFR) <60 mL/dk/1.73m2 altında olması olarak tanımlanır[13]. KBH'li hastaların, özellikle hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) veya böbrek nakli ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olanlar olmak üzere, kardiyovasküler hastalık (KVH) geliştirme riski yüksektir[14]. KBH olan hastaların SDBY geliştirmek ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duymaktansa KVH nedeniyle ölmeleri daha olasıdır[15]. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında,

KBH'ı olan hastalarda, sıklıkla KBH ile ilişkili çeşitli risk faktörleri nedeniyle KVH gelişme riski daha yüksektir[16]. Bu risk faktörleri hem yaş, erkek cinsiyet, diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörleri hem de anemi, hiperhomosisteinemi, mineral kemik hastalığı-hiperparatiroidizm, oksidatif stres, hipoalbüminemi gibi geleneksel olmayan risk faktörleri olabilir[3,8,14]. Genel popülasyonda, yüksek toplam kolesterol, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek trigliserit ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, KVH gelişimi için bilinen risk faktörleridir. Bununla birlikte KBH, spesifik dislipidemi profili ile sonuçlanan kalitatif ve kantitatif lipid anormallikleri ile ilişkilidir[10,17]. Bu spesifik popülasyon grubundaki dislipidemi ile KVH morbidite ve mortalitesi arasındaki ilişki, genel popülasyondaki kadar açık değildir[18]. Bazı anahtar enzimlerin ve metabolik yolların uygun olmayan aktivitesinin neden olduğu lipoprotein metabolizmasındaki spesifik anormallikler, böbrek yetmezliğinin erken evresinde gelişir ve ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü oluşturan dislipidemi ile sonuçlanır. KBH'ın ilerlemesi, metabolik anormallikleri daha da ilerletebilir, aterosklerotik değişikliklere katkıda bulunabilir ve böbrek fonksiyonunu daha da olumsuz etkileyebilir[18]. Mevcut kanıtlara göre, lipid düşürücü ilaçlar genel popülasyonda KVH mortalite ve morbiditesini azaltmada etkilidir. Son çalışmalar, bu ilaçların hem KBH hem de transplant hastalarında aynı yararlı etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir[17,19–21].

2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Dislipidemi

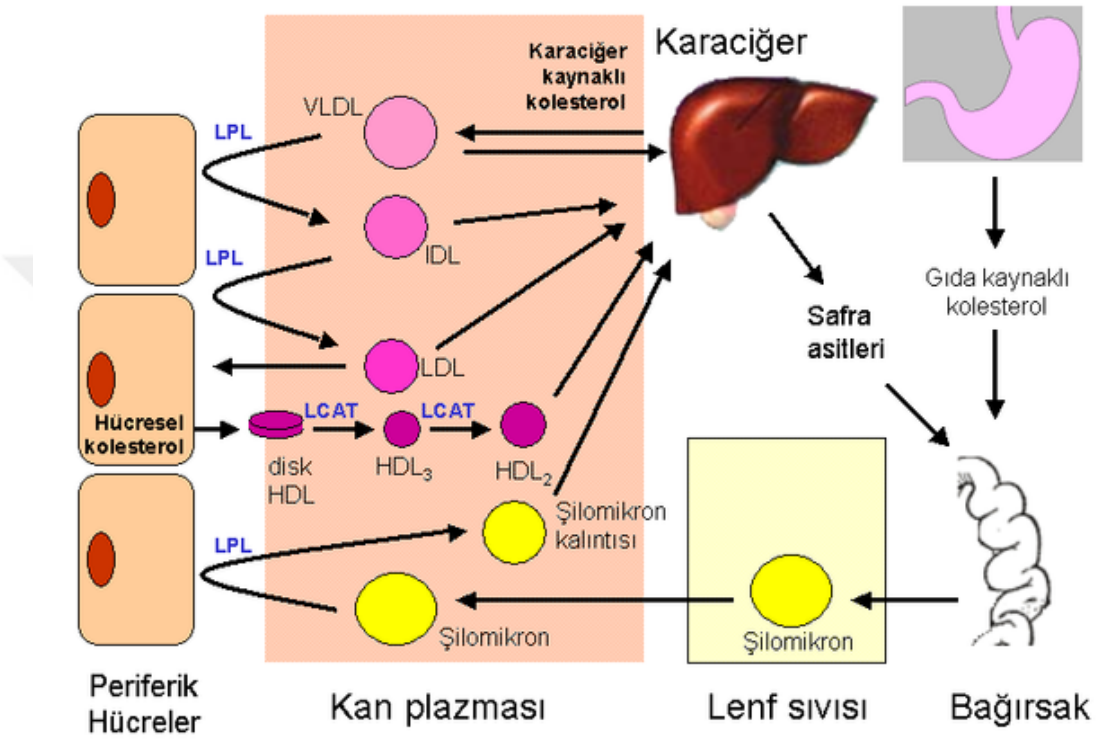
2.2.1 Lipoproteinlerin Normal Fonksiyonları ve Yapıları

Lipoproteinler, plazmadaki kolesterol veya trigliseritler gibi suda çözünmeyen lipidleri, absorpsiyon (bağırsak) ve/veya sentez (karaciğer) bölgelerinden periferik dokulara taşımak olan lipidler ve proteinlerden (apolipoproteinler [apo] olarak bilinir) oluşur. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yapısına ve stabilitesine katkıda bulunmanın yanı sıra, enzimlerin aktivasyonu ve inhibisyonu veya lipoprotein reseptörleri ile etkileşim yoluyla lipoproteinlerin metabolizmasını kontrol eder. Endojen yolda, karaciğer trigliseritleri karaciğerden

periferik dokulara taşıyan trigliseritten zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerini bir araya getirir ve salgılar. VLDL partikülleri, trigliseritlerin LPL tarafından hidrolizinden sonra, karaciğer tarafından alınabilen veya LDL partiküllerine hidrolize edilebilen orta yoğunluklu lipoproteinlere (IDL) indirgenir. Bu dönüşüm sırasında partiküller trigliseritlerini tüketir, ancak önemli miktarda kolesterollerini tutmaya devam ederler[22]. LDL, kolesterolü önceliği hepatosit olmak üzere hepatosit ve periferik dokulara taşır. ApoB-100, normal bireylerde LDL'nin yaklaşık %60 ila 80'ini temizleyen LDL reseptörü tarafından LDL'nin tanınmasından ve alınmasından sorumludur. Kalan LDL, LRP gibi diğer spesifik reseptörler veya çöpçü reseptörler tarafından uzaklaştırılır[23]. Özellikle oksitlenmiş LDL (ox-LDL), makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından alınabilir. Bu makrofajlar kolesteril esterlerle aşırı yüklendiğinde, ateroskleroz gelişiminde önemli bir adım olan köpük hücrelerine dönüşürler[23].LDL'nin lipidleri tükendiğinde, LDL reseptörüne afinitesi daha düşük olan ancak oksidatif modifikasyona daha duyarlı olan küçük yoğun LDL (sdLDL) üretilir. Bu nedenle, sdLDL'nin daha büyük LDL partiküllerinden daha aterojenik olduğuna inanılmaktadır[24].

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), kolesterolün periferik hücrelerden karaciğere taşınması olan ters kolesterol taşınmasında önemli bir rol oynar ve periferik hücreleri kolesterol yükünden kurtarır[25]. HDL öncü partikülleri, karaciğer ve bağırsak tarafından disk şeklindeki yapılar olarak salgılanır ve hücre zarlarından serbest kolesterolü ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı 1, apoA-I ve apoA-IV'ün aracılık ettiği işlemler sayesinde emebilir. ApoA-I, HDL'nin ana apolipoproteinidir ve serbest kolesterolü esterleştirerek taşıma için daha verimli paketlenmesini sağlayan lesitin:kolesterol açiltransferaz (LCAT) enzimini aktive eder[26]. İlave apolipoproteinler, kolesteril esterler ve trigliseritlerin alınmasıyla HDL3 partikülleri daha büyük HDL2 partiküllerine dönüştürülür. Ters kolesterol taşınması üç farklı yol alabilir. İlk olarak, çoklu apoE kopyalarına sahip büyük HDL partikülleri, LDL reseptörü aracılığıyla karaciğer tarafından alınabilir. İkincisi, HDL'den biriken kolesteril esterler seçici olarak çöpçü reseptör B1'in aracılığı ile karaciğer tarafından alınabilir[27]. Üçüncü olarak, kolesteril esterler, kolesteril ester transfer proteini tarafından HDL'den trigliseritten zengin lipoproteinlere transfer edilir[25]. Plazma

HDL kolesterol seviyeleri, bu ters kolesterol taşıma işlemlerinin karmaşıklığından etkilenir. Apoproteinlerin konsantrasyonlarındaki, enzimlerin işlevindeki, taşıyıcı proteinlerdeki, reseptörlerdeki, diğer lipoproteinlerdeki ve plazmadan klirensindeki rahatsızlıklar, HDL'nin antiaterojenik özellikleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir.



Şekil 1:Lipoprotein Metabolizması

2.2.2 KBH ve Diyaliz Hastalarındaki Dislipideminin Patofizyolojisi

KBH ve diyaliz hastalarında dislipidemi spektrumu genel popülasyondan farklıdır ve KBH'ın evresine bağlı olarak önemli farklılıklar gösterir. Diyabet ve nefrotik sendrom gibi eşzamanlı hastalıklar tarafından etkilenen böbrek fonksiyonu daha da bozulduğunda üremik lipid profiline kademeli bir geçiş olur[28]. Kantitatif farklılıkların yanı sıra, partikülleri daha aterojenik hale getiren oksidasyon ve sdLDL'ye modifikasyon gibi lipoproteinlerde büyük kalitatif değişiklikler gözlemlenebilir.

2.2.2.1 Hipertrigliseridemi

Plazma trigliseritleri, KBH'nin erken evrelerinde artmaya başlar ve en yüksek konsantrasyonları nefrotik sendromda ve diyaliz hastalarında, özellikle periton diyalizi (PD) ile tedavi edilenlerde gösterir. Plazma trigliseritleri, normal bireylerde ağırlıklı olarak iki tip lipoproteinde bulunur. Bunlar, diyetteki yağ asitlerinin taşınması için bağırsakta üretilen şilomikronlar ve endojen yağ asitlerinin taşınması için karaciğerde üretilen VLDL'dir[29–31]. Trigliseritlerin birikmesi, hem yüksek üretim hızının hem de azalan katabolik hızın sonucudur[32]. Trigliseritten zengin lipoproteinlerin artan üretimi, muhtemelen bozulmuş karbonhidrat toleransının ve artan hepatik VLDL sentezinin bir sonucudur[33]. Azalan katabolik hız, muhtemelen, enerji üretimi veya depolaması için trigliseritleri FFA'ya ayırma işlevine sahip olan LPL ve hepatik trigliserit lipaz'ın azalmış aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Üremide lipaz aktivitesinde azalmanın nedeninin hemodiyaliz (HD) hastalarında sık heparinizasyon ile indüklenen enzim havuzunun tükenmesi, plazma apoC-III/apoC-II oranındaki artış ve diğer lipaz inhibitörlerinin varlığı olduğu düşünülmektedir[34]. ApoC-II, LPL'nin bir aktivatörüdür, apoC-III ise LPL'nin bir inhibitörüdür. Üremik plazmadaki bozulmuş lipaz aktivitesi, sekonder hiperparatiroidizm veya baskılanmış insülin seviyesinin bir sonucu olarak LPL sentezindeki azalmadan da kaynaklanabilir[35]. Eksik katabolizma, farklı orijin alanları, boyutları, bileşimleri ve aterojenite dereceleri ile trigliseritten zengin lipoproteinlerin plazma havuzunda (şilomikron kalıntıları ve IDL) birikmesiyle sonuçlanır[36]. Bu kalıntılar, LRP'ye ve belki de vasküler duvardaki diğer reseptörlere bağlanarak partiküllerin dolaşımdan uzaklaştırılması için kritik olan bir ligand olan apoE açısından zengindir. Bu nedenle arter duvarı, uzun süreler boyunca yüksek plazma kalıntı lipoprotein seviyelerine maruz kalır ve bu da aterojeneze yatkınlık oluşturur.

2.2.2.2 Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

KBH'lı hastalar, üremik olmayan bireylere kıyasla genellikle daha düşük plazma HDL seviyelerine sahiptir. Ayrıca, HDL alt fraksiyonlarının dağılımı farklılaşmıştır. Düşük apo-AI seviyesi ve azalmış LCAT aktivitesi sebebiyle, serbest kolesterolün esterleşmesi ve dolayısıyla HDL3'ün HDL2'ye dönüşümü üremik hastalarda azalır. HDL partiküllerinin kolesterol taşıma kabiliyetindeki bu azalma,

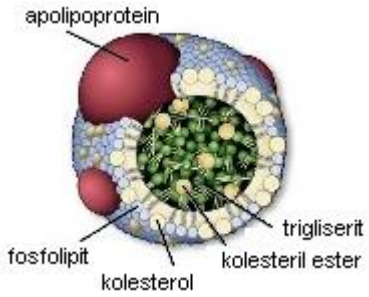
periferik hücrelerden karaciğere ters kolesterol taşınmasında bozulmaya yol açar, böylece damar sistemini kolesterol ile yüklenir ve aterosklerozu hızlandırır[37,38]. HDL'nin bir diğer önemli bileşeni, LDL'nin oksidasyonunu inhibe eden bir enzim olan paraoksonazdır. KBH'lı hastalarda plazma paraoksonaz aktivitesi azalır, böylece LDL'yi ve muhtemelen HDL partiküllerini oksidasyona yatkın hale getirir[39]. Ayrıca, enfeksiyonla veya üremi ile ilişkili inflamasyon, HDL'yi bir antioksidandan bir pro-oksidan partiküle dönüştürebilir. Bunların hepsi KBH'da aterogeneze katkıda bulunabilir[40,41].

2.2.2.3 Apolipoprotein A-IV

ApoA-IV, esas olarak ince bağırsağın enterositlerinde sentezlenen 46 kDa'lık bir glikoproteindir. In vitro çalışmalar sonucu, apoA-IV'ün, kolesterolü periferik hücrelerden uzaklaştıran ve metabolizma için kolesterolü karaciğere ve steroidojenik organlara yönlendiren ters kolesterol taşıma yolunda birkaç adımı teşvik ederek ateroskleroza karşı koruma sağlayabileceğini düşünülmektedir[42,43]. ApoA-IV, LCAT'yi aktive eder ve LPL aktivasyonunun yanı sıra kolesteril esterlerin HDL'den LDL'ye protein aracılı transferini modüle eder[44,45]. Kesitsel çalışmalar, plazma apoA-IV seviyesi ile koroner arter hastalığı varlığı arasında genel popülasyonda ve KBH'li hastalarda ters bir ilişki olduğunu göstermiştir[46,47].

ApoA-IV'ün plazma seviyeleri glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hala normal olduğunda yüksek saptandığı için KBH'ın erken bir belirteci olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, yüksek plazma apoA-IV konsantrasyonları, başlangıç GFR'sinden bağımsız olarak, prospektif 7 yıllık bir takip çalışması sırasında serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması veya renal replasman tedavisinin gerekliliği olarak tanımlanan diyabetik olmayan primer böbrek hastalığının progresyonunu öngörmüştür[46]. Ayrıca prospektif 7 yıllık bir takip çalışması sırasında, yüksek plazma apoA-IV konsantrasyonlarının, başlangıç GFR'sinden bağımsız olarak, serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması veya renal replasman tedavisinin gerekliliği olarak tanımlanan primer böbrek hastalığının progresyonunu öngördüğü bulunmuştur[46]. Bu bulgular apoA-IV'ün Ters kolesterol taşınmasındaki fizyolojik işlevi ve

antioksidatif özellikleri göz önüne alındığında şaşırtıcıydı. GFR'nin bozulmasının neden olduğu yüksek apoA-IV seviyeleri, nefrotik sendrom tarafından daha da modüle edilir. Spesifik olarak, tübüler tipte proteinüri ve şiddetli proteinüri, plazma apoA-IV seviyelerinde bir azalmaya neden olur[48]. Bu gözlemler, böbrek tübüler hücrelerinde apoA-IV'ün mevcudiyeti ile daha da desteklenen bir hipotez olan insan böbreğinin apoA-IV metabolizmasına dahil olduğunu göstermektedir[49]. Diyaliz hastalarında apoA-IV seviyeleri genel popülasyondakinin iki katıdır[50,51].



Şekil 2:Lipoproteinlerin Yapısı

2.2.2.4 Düşük yoğunluklu lipoprotein

Yüksek plazma LDL kolesterol konsantrasyonu nefrotik sendromlu hastalarda sık görülür ancak ilerlemiş KBH'lı hastaların, özellikle de HD'li hastaların tipik bir özelliği değildir. Bununla birlikte, KBH ve diyaliz hastalarının LDL'lerinde niteliksel değişiklikler vardır. Yüksek aterojenik olduğu düşünülen sdLDL ve IDL oranları artar. sdLDL, damar duvarına nüfuz etme eğilimi yüksek olan, oksitlenen ve aterosklerotik süreci tetikleyen bir LDL alt tipidir. IDL, normalde trigliseritlerin lipazlar tarafından parçalanmasıyla LDL'ye daha da parçalanan VLDL'nin bir ara metabolitidir. HD hastalarında azalmış hepatik trigliserit lipaz aktivitesi sebebiyle, IDL'nin LDL'ye dönüşümü bozulur ve IDL plazmada birikir. IDL ve sdLDL, köpük hücrelerinin ve aterosklerotik plakların oluşumuna katılmak için vasküler duvara girişlerini destekleyen makrofajlar için yüksek afiniteye sahiptir[52–54]. LDL ve

IDL'nin başlıca apolipoproteini olan apoB'nin plazma seviyeleri, bu lipoproteinlerin seviyeleri ile güçlü bir şekilde koreledir.

Üremik hastalarda, IDL ve LDL'nin azalan katabolizmasının, plazmada kalma sürelerinin artmasına ve bu lipoproteinlerde bulunan apoB'nin oksidasyon, karbamilasyon ve glikasyon ile daha fazla modifikasyonuna yol açtığına dair bir kısır döngü önerilmiştir[55]. Bu değişiklikler, bu lipoproteinlerin karaciğerdeki LDL reseptörlerine ve LRP'ye daha az bağlanmasına ve dolayısıyla plazma klirenslerinde daha fazla azalmaya yol açar. Stabil izotop teknikleri kullanılarak, yakın zamanda, LDL ve IDL'nin plazma kalış süresinin HD hastalarında üremik olmayan bireylere göre iki kat daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu azaltılmış katabolizma, LDL üretiminin azalmasıyla maskelenir ve bu da normale yakın plazma LDL seviyelerine neden olur[55]. Karaciğer tarafından klirensin azalmasının aksine, bu değiştirilmiş lipoproteinlerin temizleyici yol (scavenger pathway) yoluyla artan bir klirensi vardır. Ox-LDL ve malondialdehit ile modifiye edilmiş LDL gibi modifiye edilmiş LDL partikülleri, birkaç hücre yüzeyi süpürücü reseptörüne bağlanma yoluyla makrofajlar tarafından alınır. Bu kolesterol birikimi, makrofajların vasküler duvarda köpük hücrelere dönüşmesine yol açar ve aterojeneze katkıda bulunur[53,54,56].

2.2.2.5 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) [Lp(a)]'nın genel popülasyonda KVH için bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır[57,58]. Lp(a), bir LDL partikülüne kovalent olarak bağlanan apo(a)'dan oluşan LDL benzeri bir lipoproteindir. Apo(a), plazminojen ile yüksek bir benzerlik gösterir ve plazminojen reseptörlerine, fibrinojene ve fibrine bağlanmak için bu protein ile rekabet eder[59]. Plazma Lp(a) konsantrasyonları, kalıtsal sayıda kringle-IV (K-IV) tekrarı içeren apo(a) geni tarafından güçlü bir şekilde genetik olarak belirlenir. K-IV tekrarlarının sayısı apo(a) K-IV tekrar polimorfizminin temelidir. Apo(a)'nın moleküler ağırlığı, 300 ila >800 kDa arasında değişir,K-IV tekrarlarının sayısı ile artar ve plazma Lp(a) konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, yüksek moleküler ağırlıklı veya büyük apo(a) izoformlarına sahip bireyler ortalama olarak düşük plazma Lp(a)

konsantrasyonlarına sahipken, düşük moleküler ağırlıklı veya küçük izoformlara sahip kişiler genellikle yüksek plazma Lp(a) konsantrasyonlarına sahiptir. Araştırılan popülasyona bağlı olarak, bu ilişki plazma Lp(a) seviyelerindeki %30 ila %70' arasındaki değişikliği açıklar.

Böbrek hastalığında plazma Lp(a) seviyeleri de GFR'den etkilenir. Büyük apo(a) izoformları olan hastalarda, evre 1 CKD'de plazma Lp(a) seviyeleri GFR düşmeye başlamadan önce yükselmeye başlar[60]. Plazma Lp(a) seviyelerindeki bu izoforma özgü artış, nefrotik olmayan KBH ve HD hastalarında yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da birkaçında gözlenmiştir[61–63]. Buna karşılık, nefrotik sendromlu ve PD hastalarında, muhtemelen belirgin protein kaybının ardından karaciğerde artan üretimin bir sonucu olarak tüm apo(a) izoform gruplarında plazma Lp(a) seviyelerinde artışlar meydana gelir[64–66]. Başarılı böbrek transplantasyonundan sonra, büyük apo(a) izoformları olan HD hastalarında ve tüm apo(a) izoform gruplarının bulunduğu PD hastalarında plazma Lp(a)'da düzenli bir düşüş gözlendiği bildirilmiştir[67–69]. Bu nedenle, KBH'de Lp(a) yükselmesi, çoğunlukla proteinüri derecesinden ve daha az olarak böbrek hastalığından etkilenen edinilmiş bir anormalliktir[66,70,71].

Son zamanlarda yapılan stabil izotop tekniklerini kullanan in vivo devir çalışmaları, HD hastalarında artan plazma Lp(a) seviyelerinin mekanizmasını aydınlatmaktadır[72]. Lp(a)'da bulunan iki apolipoprotein olan apo(a) ve apoB'nin üretim oranları, benzer plazma Lp(a) konsantrasyonlarına sahip kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında normaldi. Bununla birlikte, bu apolipoproteinlerin fraksiyonel katabolik hızı, kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmış bulundu. Kontrol deneklerinde sadece 4.4 gün olan apo(a) için plazmada kalma süresi ile karşılaştırıldığında, yaklaşık 9 günlük çok daha uzun bir kalış süresi bulundu. Bu azalmış klirens, muhtemelen HD hastalarında böbrek fonksiyonundaki kaybın sonucudur[72].

Yetersiz beslenme ve inflamasyon, HD hastalarında yüksek plazma Lp(a) seviyeleri ile de ilişkilendirilmiştir[73–76]. Bununla birlikte, plazma Lp(a) yükselmesi, normal plazma C-reaktif proteini ve/veya normal plazma amiloid A seviyeleri olan hastalarda bile gözlenebilir[75]. Bu nedenle, enflamasyonun yalnızca Lp(a) konsantrasyonlarını değiştirdiği, ancak apo(a) fenotipine özgü plazma Lp(a) yükselmesini açıklayamadığı görülmektedir.

Özetle, üremik dislipideminin ayırt edici özellikleri hipertrigliseridemidir; artan kalıntı lipoproteinler (şilomikron kalıntıları ve IDL); azaltılmış HDL kolesterol; ve artan sdLDL, Lp(a) ve apoA-IV. Yüksek plazma LDL kolesterol düzeyi tipik değildir ancak daha çok nefrotik sendromlu hastalarda ve PD hastalarında gözlenebilir.

2.2.2.6 KBH'da Dislipidemi ve KVH Arasındaki Epidemiyolojik İlişki

Genel popülasyonda, yüksek plazma LDL kolesterol seviyesi, düşük HDL kolesterol seviyesi ve bir dereceye kadar yüksek toplam trigliserid seviyesi, artan aterosklerotik KVH riski ile ilişkilidir[77]. Diyaliz popülasyonlarında, kesitsel[78,79] ve boylamsal[80,81] çalışmaların çoğu, dislipidemi ve KVH arasında güçlü bir ilişkiyi desteklememektedir. Bu görünüşteki anormal ilişki, kısmen dislipidemi değerlendirme yaklaşımlarına bağlı olabilir. Lipidlerin aterojeniteye kesin katkıları zaman içinde çoklu ölçümler kullanılarak boylamsal olarak değerlendirilmelidir, çünkü nefrotik aşamadan HD aşamasına geçiş sırasındaki plazma LDL seviyelerindeki düşüşün gösterdiği gibi, böbrek hastalığı ilerledikçe plazma lipid paternleri önemli ölçüde değişebilir. Ayrıca Attman ve Alaupovic tarafından önerildiği gibi, KBH'daki dislipideminin aterojenik potansiyeli, lipid anormalliklerinden çok apolipoproteine bağlı olabilir ve her zaman tek başına plazma lipidlerinin ölçümü ile tanınmayabilir[82]. Ek olarak, birçok diyaliz hastasında KVH'a aşırı hacim yüklenmesi, medial kalsifikasyon ve aritmojenisite gibi diğer risk faktörlerinin neden olabileceği ve mutlaka ateroskleroz ile ilişkili olmayabileceğidir.

2.2.2.7 IDL Kolesterol

Gözlemsel çalışmalarda, yüksek plazma IDL kolesterol düzeylerinin, genel popülasyonda koroner arter hastalığı için LDL kolesterolden bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ayrıca HD hastalarında aort aterosklerozu için bir öngörücü olabileceği gösterilmiştir[83]. Tartışıldığı gibi, IDL kolesterol üremide sıklıkla yükselir. Ne yazık ki, mevcut klinik testler LDL kolesterol ve IDL kolesterol arasında ayrım yapmamaktadır. Bu nedenle, mevcut klinik testler, üremideki plazma kolesterolünün aterosklerotik yükünü doğru bir şekilde değerlendiremeyebilir.

2.2.2.8 Apolipoproteinler

Genel popülasyonda, KVH'li hastalarda plazma apoA-IV'ün kontrol deneklerine kıyasla daha düşük olduğu rapor edilmişve bu ilişkinin HDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinden bağımsız olduğu önerilmiştir[84,85]. Benzer şekilde, CVD komplikasyonları olan Hafif ila Orta Dereceli Böbrek Hastalığı Çalışması katılımcılarının da apoA-IV seviyeleri, olmayanlara göre daha düşüktü[86]. Bu bulguları doğrulamak için KBH'nin çeşitli aşamalarında daha fazla veri gereklidir.

2.3 KBH'da Lipid Yönetimi

2.3.1 Üremide Klinik Lipid Testlerinin Sınırlamaları

Genel popülasyonda, plazma total, HDL ve LDL kolesterol seviyeleri ile trigliserit seviyeleri klinik olarak ölçülen parametrelerdir. Toplam ve LDL kolesterol seviyeleri, KBH ve HD popülasyonlarında genellikle normaldir, ancak muhtemelen daha aterojenik olan sdLDL, IDL ve modifiye (oksidize, glike edilmiş veya karbamillenmiş) LDL seviyelerinde artış vardır. Benzer şekilde, klinik testler, aterosklerotik hastalık için bağımsız risk faktörleri olan ve sıklıkla KBH'da yükselen LDL ve Lp(a) ve bunun düşük moleküler ağırlıklı izoformu arasında ayrım yapmaz. Klinik testler ayrıca HDL kolesterol için, KBH'da gözlenen farklı antiaterojenik özelliklere sahip kolesterol alt sınıflarının dağılımındaki değişiklikleri yakalayamaz. Son zamanlarda, alternatif olarak toplam kolesterol eksi HDL kolesterol olarak hesaplanan HDL olmayan kolesterolün kullanılması önerilmiştir. HDL olmayan

kolesterol, LDL kolesterolü ve Lp(a) ve lipoprotein kalıntı partikülleri gibi yüksek oranda aterojenik olduğu düşünülen alt fraksiyonları içerir ve bunlar arasında ayrım yapmaz. Bugüne kadar, ateroskleroz risk değerlendirmesi için HDL olmayan kolesterolün rolünü belirlemek için yeterli veri yoktur.

2.3.2 KBH'da Dislipidemi İçin İlaç Tedavileri

2.3.2.1 Statinler

Genel popülasyonda olduğu gibi, üremik hastalarda statinler total ve LDL kolesterolü düşürmede çok etkilidir[87]. Bununla birlikte, statinlerin KVH olaylarını azaltmadaki etkinliği, KBH'nin evresine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Statinlerle ilgili birkaç randomize, plasebo kontrollü çalışmada, böbrek fonksiyon bozukluğu olan alt grupların post hoc analizleri yapılmıştır. Üç randomize çalışmanın verilerini birleştiren Pravastatin Havuzlama Çalışmasında[88] (10), evre 3 KBH'li toplam 4991 hasta incelenmiştir. Bu analizler, 40 mg/gün pravastatinin, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, koroner mortalite ve 5 yıllık evre 3 KBH'de koroner revaskülarizasyon sonuçlarında %23'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial'de[89] böbrek disfonksiyonu olan 6517 hastadan oluşan bir alt grup analizinde, 10 mg/d atorvastatin, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm gibi birincil birleşik son nokta riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Her iki çalışmada da, bilinen KVH veya yüksek KVH riski olan bireylerin çalışmaya alındığına dikkat edilmelidir; bu nedenle, bu pozitif sonuçların orta dereceli KBH olan tüm hastalara genellenebilir olup olmadığı belirsizdir.

3716 diyaliz vakası hasta kaydının retrospektif analizde, statin kullanımı KVH'da %36'lık bir azalma ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %32'lik bir azalma ile ilişkilendirildi[90]. Ancak bu çalışma, statin kullanan hasta sayısının azlığı (n = 362) ve olası seçim yanlılığı ile sınırlıydı. Bu bulgular, diyabetli 1255 HD hastasının randomize, kontrollü bir çalışması olan Die Deutsche Diabetes-Dialyse (4D) çalışması tarafından genel olarak doğrulanmadı [91]. 4D çalışmasında, 20 mg/gün atorvastatinin, plaseboya kıyasla plazma LDL kolesterol düzeylerinde %40 azalışa

sebep olduğu gösterildi [91]. Kolesteroldeki bu farklılığa rağmen, kardiyak ölüm, felç veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün birincil birleşik son noktasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar (%8 azalma) yoktu. Atorvastatin grubunda ayrıca kardiyak olaylarda %18'lik bir azalma (205'e karşı 246; P = 0.03), ancak ölümcül inmelerde iki kat artış (27'ye karşı 13; P = 0.04) vardı.

Bu sonuçlar, plazma kolesterol düzeyleri ile mortalite arasındaki paradoksal ilişki ile birlikte, bazıları tarafından diyaliz hastalarında statin kullanımından kaçınmanın gerekçeleri olarak yorumlanmıştır[91]. Bununla birlikte, diyaliz hastalarında statin kullanımının savunucuları, 4D Çalışmasının yalnızca birincil son noktadaki %27'lik bir farkı tespit etmek için hazırlandığına dikkat çekiyor. 4D Çalışmasında ölümcül inmede iki kat artışa rağmen, atorvastatine olumlu yanıt veriyor gibi görünen kardiyak olayların sayısı ile karşılaştırıldığında, olayların mutlak sayısı küçüktü. Ayrıca, plasebo kolundaki hastaların yaklaşık %15'i çalışma dışı bir statin aldı ve atorvastatin alan hastaların %15'inde dozajın 10 mg/gün'e düşürülmesi gerekti. Bu değişiklikler, zaman içinde iki tedavi kolu arasında plazma LDL kolesterol seviyelerinde yakınlaşan bir eğilimle sonuçlanmış olabilir. Bununla birlikte, plazma LDL kolesterolündeki fark, yaklaşık olarak 0.9 mmol/L idi ve bu, daha olumlu klinik sonuçları olan birçok statin çalışmasındaki gözlemlenen farklara benzerdi. Diyaliz hastalarındaki pek çok KV olay, aritmi veya iskemik olmayan kardiyomiyopatiye bağlıydı; bunlar ateroskleroz ile ilişkili olmayabilir ve statinlerin potansiyel olarak yararlı etkilerini seyreltmiş olabilir. Son olarak, statinler plazma LDL kolesterolünü düşürmede etkili olsalar da, plazma trigliseritleri ve HDL kolesterol üzerinde minimal etkileri vardır ve Lp(a) üzerinde hiçbir etkileri yoktur.

Bazı araştırmacılar, statinlerin kullanımıyla ilişkili yan etkilerin görülme sıklığının artma olasılığını incelemiştir [92,93](örneğin, KBH'li veya diyalizde olanlarda karaciğer hasarı ve rabdomiyoliz). Bu endişe, 4D çalışması ve diğer büyük çalışmaların çoğu tarafından doğrulanmadı[20,88,91]. Buna karşılık, statinler

fibratlarla birlikte kullanıldığında KBH'li hastalarda miyopati riskinin arttığı görülmektedir[94,95].

2.3.2.2 Fibratlar

Bu ajanlar, genel popülasyonda plazma trigliserit konsantrasyonlarını azaltmada ve HDL kolesterol konsantrasyonlarını orta derecede artırmada etkilidir[96,97].Gemfibrozil kullanımı, kreatinin klerensi 30 ila 75 ml/dk olanlarda KVH olaylarında %20'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir[98]. KBH veya HD hastalarında fibratların klinik sonuçlar üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. İlerlemiş GFR bozukluğu olan hastalarda bu ilaç sınıfıyla ilişkili miyopati riskinin arttığını destekleyen kanıtlar güçlüdür[99,100].

2.3.2.3 Nikotinik Asitler ve Türevleri

Nikotinik asitler, üremik dislipidemi üzerinde olumlu bir etki yaratmak için mevcut olan en uygun ilaç olabilir. Plazma HDL kolesterol seviyesini yükseltmede çok etkilidir ve plazma Lp(a)'yı önemli ölçüde düşürmek için mevcut olan tek ilaçtır[101].Fibratlar toplam trigliserit düzeylerini %20 ila %50 oranında azaltır; VLDL kolesterolü ve FFA'yı düşürür; ve sdLDL fraksiyonunu daha büyük, daha yüzer parçacıklara çevirir[102]. Ayrıca plazma LDL kolesterol seviyelerini düşürür. Bununla birlikte, daha önce pazarlanan hemen salınan formülasyonları, deride kızarma, kaşıntı, kızarıklık, mide bulantısı gibi yan etkilere sahiptir. Bu yan etkiler, daha yeni, uzatılmış salimli formülasyonlarda daha az sıklıkla gözlenir ve ortaya çıktıkları çoğu durumda geçicidir. Aspirin ve yan etkileri azaltan kademeli doz artırımı birlikte uygulanarak hastaların uyumu arttırılabilir. Genel popülasyonda, nikotinik asidin kardiyak ve serebrovasküler sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir[103–105]. KBH'li hastalarda nikotinik asit kullanan çalışmalar çoğunlukla küçüktü ve kısa takip süreleri vardı, ancak lipid ve lipoprotein profillerinde beklenen değişiklikleri gösterdi[106]. KBH veya HD hastalarında nikotinik asidin KVH sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen hiçbir çalışma yoktur

2.3.3.4 Sevelamer

Bu metal içermeyen fosfat bağlayıcının ayrıca bir safra asidi sekestranı olarak hareket ederek plazma total ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını sırasıyla %18 ila

22 ve %30 ila 37 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kolesteroldeki bu azalmanın koroner kalsifikasyonun azalmasına katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir[107].

2.3.3.5 Antioksidanlar

Diyaliz hastaları genellikle yüksek oksidatif stres durumundadır. Diyaliz hastalarında E vitamininin LDL kolesterolün oksidatif duyarlılığı üzerinde faydalı bir etkisi olduğu gösterilmiştir[108,109]. E vitamini ayrıca statinlerle sinerjistik etki gösterebilir. Diyaliz hastalarında yapılan 2x2'lik bir çalışmada, atorvastatin tedavisine α-tokoferol eklenerek plazma toplam kolesterolü, trigliseritler, LDL kolesterol, apoB ve ox-LDL düzeylerini %30 ila 40 oranında düşme saptanmıştır[110]. Son Aşama Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalıkların Antioksidanları ile İkincil Önleme (SPACE) denemesi, E vitamini takviyesinin HD hastalarında toplam mortaliteyi önemli ölçüde etkilemeden majör CV olaylarının insidansını azalttığını öne sürdü (133). Bugüne kadar, antioksidanların kronik böbrek hastalığı olan hastaların ve diyaliz hastalarının klinik sonuçları üzerindeki etkisi kesin değildir ve daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır[111].

2.3.3.6 Diğer Tedaviler

Yüksek akışlı modifiye edilmiş selülozik membran ile karşılaştırıldığında, yüksek akışlı polisülfon membranlar kullanan HD, plazma toplam trigliseritlerinde %10, kalan partiküllerdeki kolesterolde %21 ve ox-LDL'de %15 azalma ile ilişkilendirildi[112] .Bu farklılıkların altında yatan mekanizmalar belirsizdir, ancak diyaliz membran biyouyumluluğundaki inflamatuar yanıtları etkileyen potansiyel farklılıklar ve/veya plazma lipaz inhibitör moleküllerinin uzaklaştırılmasındaki farklılıklar ile ilgili olabilir. Antioksidan etkiler, E vitamini kaplı bir membran diyalizörü kullanılarak HD'de de elde edilebilir, bu da oks-LDL veya malondialdehitten zengin LDL'de önemli bir azalmaya ve 24 ay sonra aort kalsifikasyon indeksindeki artışın azalmasına neden olur. Lipid aferezi plazma LDL kolesterolünü düşürmede çok etkilidir ve tekniğe bağlı olarak plazma Lp(a), trigliseritleri ve fibrinojeni de düşürebilir[113].

2.3.3.7 Deneysel Tedaviler

Lipaz gen transferi, apoA-I(Milano) infüzyonu ve apoB için kısa enterferans yapan RNA dahil olmak üzere lipidleri ve lipoproteinleri modüle etmek için çeşitli yeni terapötik stratejiler geliştirmenin çeşitli aşamalarındadır[114–116]. Klinik kullanıma hazır olmasalar da, üremik dislipideminin karakteristik özelliği olan anormallikler için bu tekniklerin gücü ve özgüllükleri ilgi çekici vaatler sunmaktadır.

3.Materyal ve Method

3.1 HASTA SEÇİMİ VE LABORATUVAR

Bu retrospektif kohort çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin verilerini kullanmıştır. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır. Çalışmamız, iyi klinik uygulamalar ve Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastanemizin İç Hastalıkları Polikliniğinde 2019 ilk 6 ayı içerisinde Kronik Böbrek Hastalığı tanısı ile muayene olan hastaların tıbbi kayıtları incelendi ve başvurusundan itibaren 1 yıl içinde gelişen mortalite/komplikasyon takibi yapıldı. Mortalite takibi Öbs sistemi üzerinden değerlendirildi.

Hastanemiz sisteminde yapılan tarama sonrası Ocak 2019-Ocak 2020 arasında böbrek yetmezliği veya Dislipidemi tanısı alan 8120 hasta tespit edildi. Ancak verileri eksik, kontrol verileri olmayan, renal replasman tedavisi alan hastalar,

KBH evre 1 ve 2 hastaları dışlandıktan sonra çalışmamıza uygun 1323 hasta bulundu. 1323'ün hastanın 570'i evre 3a, 389'u evre 3b, 262'si evre 4, 102'si evre 5 olarak saptandı.



Şekil 2: Hastaların Çalışmaya Uygunluğunun Kontrolü ve Çalışmaya Başlangıç

KBH tanısı KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) çalışma grubunun belirlediği KBH kriterleri üzerinden yapıldı ve evreleri eGFR üzerinden belirlendi.

KBH Evresi	İsimlendirme	GFH (ml/dk/1.73 m²)
Evre 1	Böbrek hasarı (GFH normal)	≥90 + Hasar belirteçleri (+)
Evre 2	Hafif GFH azalması	60-89 + Hasar belirteçleri (+)
Evre 3a	Hafif-orta GFH azalması	45-59
Evre 3b	Orta-şiddetli GFH azalması	30-44
Evre 4	Şiddetli GFH azalması	15-29
Evre 5	Son dönem böbrek hastalığı	<15

Şekil 3:KDIGO'nun Belirlediği Böbrek Fonksiyon Evreleri

Araştırmada dahil etme kriterleri;

1.KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) çalışma grubunun belirlediği kbh kriterlerine göre evre 3 ve 5 arası olan kronik böbrek hastaları

2.18 yaş üstü dahiliye polikliniğine başvuran bireyler

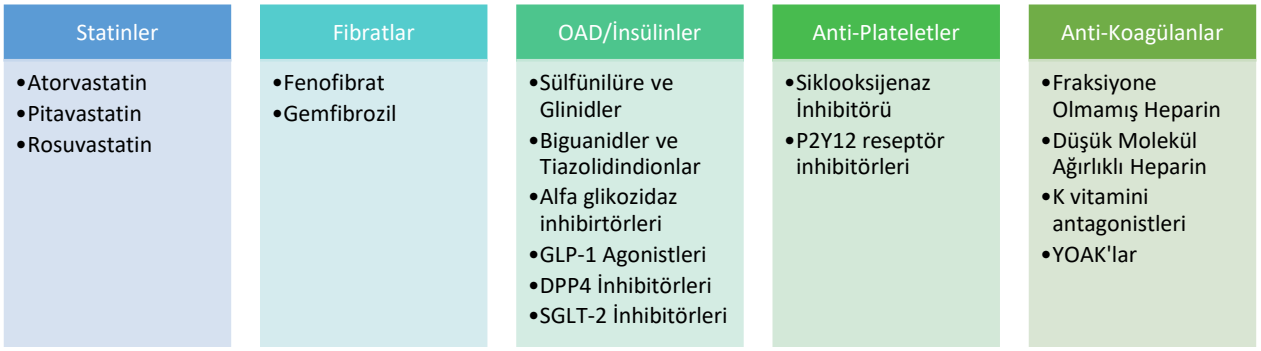
Araştırmada dışlama kriterleri;

1. Ailevi dislipidemisi olan vakalar,
2. Hipotiroidi.
3. Aşırı Alkol Tuketimi.
4. Primer Biliyer Siroz ve Diğer Kolestatik Karaciğer Hastalıkları
5. Romatoid Artrit ve Diğer Kollajen Doku Hastalıkları
6. Veri ve takipleri düzgün yapılmamış hastalar
7. Terminal karaciğer, kalp ve akciğer hastaları
8. Malignite tanısı ile izlenen hastalar
9. Evre 1-2 ve Diyaliz hastaları

Ocak 2019-Ocak 2020 arasında sadece bir kere belirtilen parametlere bakılan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların hastane sisteminde kayıtlı biyokimyasal testleri (Glukoz (mg/dl), üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), e-GFR (mL/DK/1.73m^2), CRP (mg/L), kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), total protein (g/L), albumin (g/dL), HbA1c (%), serbest T4 (ng/L) , serbest T3 (ng/L), TSH (Mu/L), sT3/sT4 incelendi. Aynı zamanda hastaların eşlik eden komorbiditeleri (koroner arter hastalığı, diyabet hastalığı, hiperlipidemi) bakıldı ve bu bakılan komorbiditeler var-yok şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların çalışmamız ile kullandığını belirlediğimiz ilaçları statin, fibratlar, anti-hipertansifler, antikoagülanlar, antiplateletler ve anti-dm ilaçları başlığında sınıfladık.





Şekil 4:Çalışmadaki İlaçların Sınıflandırılması

Hastaların sonlanım şekli hayatta kalan ve hayatını kaybedenler olarak belirlendi.

Hastaların takip sırasındaki veri değişimini incelerken $\frac{\text{Son Değer}-\text{Ilk Değer}}{\text{Ilk Değer}}$x100 formülünü kullandık. Burda kullandığımız ilk değer hastaların 2019 yılından itibaren veri sistemine düşen ilk laboratuvar değeri iken, son değerden kastımız ise 2019 yılındaki sisteme kayıtlı son laboratuvar değeriydi.

Ek olarak verilerin delta değeri ve delta değer yüzde olarak hesaplanmıştır.

Formül:

Delta = Son değer – İlk değer

Delta değer % = 100 × (son değer – ilk değer) / Önceki değer

Biyokimya tetkiklerinde (üre, kreatinin…) UniCel AU2700® Chemistry Analyzer cihazı kullanıldı. Hormon değerleri ise (HbA1C) UniCel DxI 800 Access Immunoassay System cihazı ile değerlendirildi.

3.2 İstatistik

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 20 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Mortalite ve yaşayan hastalar belirlendi ve veriler ışığında cox regresyon analizi suveyans analizi olarak yapılacaktır. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

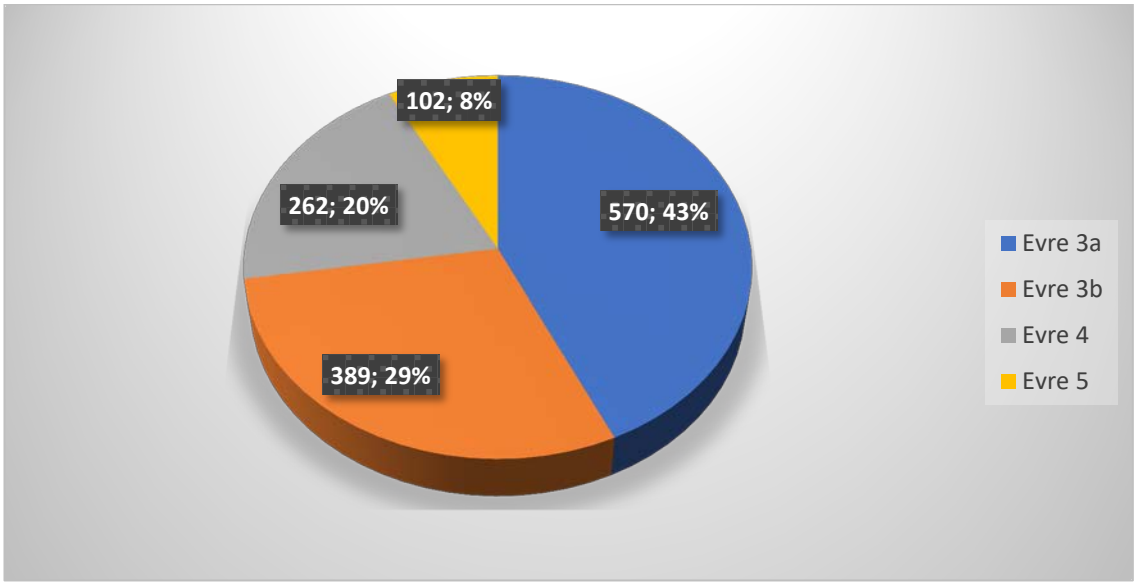
4.Bulgular

2019 yılının ilk 6 ayı içinde hastanemizin dahiliye kliniklerinde kronik böbrek hastalığı tanısı konmuş 8200 hastanın verileri incelendi. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 1323 hasta çalışmamıza uygun bulundu. Bu 1323 hastanın yaş ortalaması 68,3 (minimum 20, maximum 96) idi. Hastalarımızın 602'si(%45) erkek, 721'i(%55) kadın idi.

Tablo 1: Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Hasta sayısı	**Yaş**
Erkek	602(%45)	67,6±13,3
Kadın	721(%55)	68,9±12,1
Toplam	**1323**	**68,3±12,7**

Hastalarımızın 570'i evre 3a, 389'u evre 3b, 262'si evre 4 ve 102'si evre 5 kategorisindeydi.



Şekil 5:Hastaların Evrelere göre Dağılımı (N; %)

Laboratuvar Verileri	Evre 3a	Evre 3b	Evre 4	Evre 5	Total	p
İlk HDL mg/dL	*45,9±11,2*	45,0±*11,7*	43,6±*11,6*	41,0±*12,0*	44,8±*11,6*	**<0,001**
İlk LDL mg/dL	125±*44,6*	125,7±*45,2*	121,1±*46,5*	108,7±*39,5*	123,4±*44,9*	**0,003**
İlk Trigliserit mg/dL	191,1±*145,0*	188,5±*114,7*	174,9±*103,8*	167,5±*78,3*	185,3±*124,8*	0,145
İlk Crp mg/dL	15,6±*29,2*	19,0±*47,4*	24,9±*46,2*	36,3±*53,4*	20,2±*41,5*	**<0,001**
İlk Hba1c (%)	7,1±*1,8*	7,1±*1,8*	6,6±*1,5*	6,1±*1,1*	6,9±*1,7*	**<0,001**
İlk T3 pg/mL	3,0±*0,5*	3,*0*±*0,7*	2,9±*0,7*	2,7±*0,5*	3,0±*0,6*	**<0,001**
İlk Alp U/L	94,6±*43,4*	97,9±*47,6*	108,4±*47,2*	127,0±*80,8*	100,9±*50,1*	**<0,001**
İlk Albumin g/dL	4,1±*0,6*	4,0±*0,7*	4,0±*1,2*	3,8±*0,7*	4,0±*0,8*	**<0,001**

Tablo 2:Evrelere göre ilk ölçülen değerler

Durum (Total Popülasyon içinden sahip Olanların %'si verilmiştir)	**Sağ Kalanlar:1048 N/%**	**Vefat Edenler:275 N/ %**	**P**
Statin Kullanımı %51,2	553 / %52,8	124 / %45,1	**0,025**
Fibrat Kullanımı %10,7	125 / %11,9	16 / %5,8	**0,003**
Hiperlipidemi Tanısı Alanlar %73,2	795 / %75,9	173 / %62,9	**<0,001**
HT Tanısı Alanlar %76,9	816 / %77,9	201 / %73,1	0,095
Anti-agregan Kullanımı %45,1	457 / %43,6	140 / %50,9	**0,030**
Anti-Koagülan Kullanımı %17,5	163 / %15,6	68 / %24,7	**0,001**
Oad/İnsülin Kullanımı %45,0	478 / %45,6	117 / %42,5	0,377
Dm Tanısı Alanlar %61,1	642 / %61,3	166 / %60,4	0,786
Kardiyovasküler Hastalık Geçirmesi %21,4	224 / %21,4	59 / %21,5	1,000
LDL>140 mg/dL %32,5	360 / %34,4	70 / %25,5	**0,005**
Trigliserit>150 mg/dL %52,2	569 / %54,3	122/ %44,4	**0,004**

Tablo 3:Sağ kalan ve Vefat Edenlerde İlaç Kullanımı ve Hastalık Öyküsü

Laboratuvar Parametreleri	Sağ Kalanlar Değer±Std	Hayatını Kaybedenler Değer±Std	P
Yaş	67,1±12,9	72,9±10,7	**<0,001**
İlk Kreatinin	1,9±1,3	2,1±1,5	**0,006**
Son Kreatinin	2,2±1,7	2,7±1,9	**<0,001**
İlk eGFR	40,0±14,4	34,0±14,8	**<0,001**
Son Egfr	38,6±20,0	30,7±19,0	**<0,001**
İlk Üre	66,6±34,2	78,9±39,8	**<0,001**
Son Üre	72,1±39,3	96,6±56,0	**<0,001**
İlk LDL	125,0±44,7	117,2±45,4	**0,010**
Son LDL	114,3±42,0	107,5±45,5	**0,019**
İlk Trigliserid	188,5±126,5	173,1±117,2	0,069
Son Trigliserid	178,6±114,7	144,3±774	**<0,001**
İlk CRP	18,2±41,5	27,8±40,7	**0,001**
Son CRP	13,1±24,4	59,9±78,2	**<0,001**

Tablo 4:İlk ve Son Laboratuvar Değerlerinin Yaşayan ve Hayatını Kaybedenlerdeki Ortalaması

Laboratuvar Parametreleri	Sağ Kalanlar Değer±Std	Hayatını Kaybedenler Değer±Std	P
İlk Hba1c	6,9±1,7	7,1±2,0	0,159
İlk T3	3,0±0,6	2,8±0,7	**0,012**
İlk T4	1,3±2,0	1,1±1,2	0,126
İlk TSH	2,8±4,6	2,6±4,0	0,637
İlk Ast	23,5±22,2	27,5±47,5	0,171
İlk Alt	19,4±1,4	19,9±26,8	0,743
İlk GGT	36,6±65,9	54,2±117,0	**0,020**
İlk Alp	98,7±48,5	1089,6±55,2	**0,003**
İlk Albümin	4,0±0,5	3,7±0,5	**<0,001**
İlk t3/t4 Oranı	3,4±1,3	3,0±1,0	**0,001**

Tablo 5:İlk ve Son Laboratuvar Değerlerinin Yaşayan ve Vefat Edenlerdeki Ortalaması

Laboratuvar Parametlerinin Değişimi (Son N-İlk N)/İlk N x 100	Sağ Kalanlar %N±STD	Hayatını Kaybedenler %N±Std	P
Kreatinin	26,2±77,1	38,9±86,7	**0,028**
Egfr	3,7±77,1	1,2±72,7	0,619
Üre	17,9±62,4	42,2v94,3	**<0,001**
Hdl	1,0±23,7	0,5±29,4	0,785
Ldl	-2,6±38,0	-1,9±40,1	0,788
Trigliserit	4,3±4,8	-6,6±42,2	**<0,001**
CRP	108,7±585,5	1260,6±5567,6	**<0,001**
Hba1c	1,2±15,2	-1,0±13,3	0,060
Serbest T3	-2,0±14,0	-4,1±14,0	0,091
Serbest T4	246,5±546,8	94,2±351,6	**<0,001**
TSH	130,0±1582,2	83,0±901,2	0,636
AST	-3,2±48,8	294,9±1791,5	**<0,001**
ALT	6,9±71,1	220,7±1317,0	**<0,001**
GGT	13,9±108,4	72,6±261,9	**<0,001**
ALP	2,4±35,2	26,6±82,0	**<0,001**
Albümin	2,2±14,3	-8,7±17,8	**<0,001**
T3/T4 Oranı	-20,8±45,1	-8,1±36,0	**<0,001**

Tablo 6:Sağ kalan ve hayatını kaybeden hastaların değerlerinin takip sırasındaki değişimi

Laboratuvar Parametlerinin Değişimi Değişim Açıklaması N		Evresi İyileşen Hastalar:303 N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi iyileşen Hastalar İçinde	Evresi Aynı Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Aynı Kalan Hastalar İçinde	Evresi kötüleşen veya Evre 5 Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Kötüleşen veya Evre 5'te kalan hastalar içinde	P
CRP	Azalması veya Aynı Kalması N:706	188 %69,4	278 %65,9	240 %54,2	**<0,001**
	Artması N:430	83 %30,6	144 %34,1	203 %45,8	
LDL	Azalması veya Aynı Kalması N:878	182 %60,1	350 %68,6	346 %67,8	**0,029**
	Artması N:445	121 %39,9	160 %31,4	164 %32,2	
Trigliserid	Azalması veya Aynı Kalması N:841	187 %61,7	326 %63,9	328 %64,3	0,741
	Artması N:482	116 %38,3	184 %36,1	182 %35,7	
HDL	Artması veya Aynı Kalması N:731	202 %66,7	299 %58,6	230 %45,1	
	Azalması N:592	101 %33,3	211 %41,4	280 %54,9	**<0,001**

Tablo 7:Laboratuvar Parametlerinin Değişimi ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki

Laboratuvar Parametlerinin Değişimi Değişim Açıklaması N		Evresi İyileşen Hastalar:303 N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi iyileşen Hastalar İçinde	Evresi Aynı Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Aynı Kalan Hastalar İçinde	Evresi kötüleşen veya Evre 5 Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Kötüleşen veya Evre 5'te kalan hastalar içinde	P
TSH	Azalması veya Aynı Kalması N:869	197 %65,0	344 %67,5	328 %24,8	0,551
	Artması	106 %35,0	166 %32,5	182 %35,7	
T3	Artması veya Aynı Kalması N:621	145 %76,7	236 %79,7	240 %71,2	**0,041**
	Azalan N:201	44 %23,3	60 %20,3	97 %28,8	
T4	Azalması veya Aynı Kalması N:821	188 %62,3	328 %64,3	305 %59,8	0,332
	Artması N:501	114 %37,7	182 %35,7	205 %40,2	
T3/T4 Oranı	Artması veya Aynı Kalması N:433	104 %55,3	160 %54,1	169 %50,1	0,446
	Azalması N:388	84 %44,7	136 %45,9	168 %49,9	

Tablo 8:Laboratuvar Parametlerinin Değişimi ile Evre Progresyonu Arasındaki İlişki

Laboratuvar Parametlerinin Değişimi Değişim Açıklaması N		Evresi İyileşen Hastalar:303 N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi iyileşen Hastalar İçinde	Evresi Aynı Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Aynı Kalan Hastalar İçinde	Evresi kötüleşen veya Evre 5 Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Evresi Kötüleşen veya Evre 5'te kalan hastalar içinde	P
Albümin	Artması veya Aynı Kalması N:736	176 %59,9	300 %60,9	260 %51,7	**0,008**
	Azalması N:554	118 %40,1	193 %39,1	243 %48,3	
Alp	Azalması veya Aynı Kalması	174 %58,8	288 %59,5	274 %54,4	0,223
	Artması	122 %41,2	196 %40,5	230 %45,6	
GGT	Azalması veya Aynı Kalması	158 %57,9	308 %68,6	293 %60,2	**0,005**
	Artması	116 %42,1	141 %31,4	194 %39,9	
ALT	Azalması veya Aynı Kalması N:820	168 %55,4	336 %66,1	316 %62,1	**0,010**
	Artması N:500	135 %44,6	172 %33,9	193 %37,9	

Tablo 9:Evre Değişimleri ve Laboratuvar Parametleri Değişimlerinin İlişkisi

İlaç Kullanımı ve Hastalık Öyküsü N / %N(Total içinde)		Evresi İyileşen Hastalar:303 N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	Evresi Aynı Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	Evresi kötüleşen veya Evre 5 Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	P
Statin Kullanımı	Kullananlar N:646	*142*	230	255	
		%53,1	%45,1	%50,0	0,068
	Kullanmayanlar N:688	*142*	280	255	
		%46,9	%54,9	%50	
Fibrat Kullanımı	Kullananlar N:141	*33*	60	48	
		%10,9	%11,8	%9,4	0,471
	Kullanmayanlar N:1182	*270*	450	462	
		%89,1	%68,2	%90,6	
Anti-Agregan İlaç Kullanımı	Kullananlar N:597	124	228	245	
		%40,9	%44,7	%48,0	
	Kullanmayanlar N:726	179	282	265	0,139
		%59,1	%55,3	%52,0	
Anti-Koagülan İlaç Kullanımı	Kullananlar N:231	52	87	92	
		%17,2	%17,1	%18,0	
	Kullanmayanlar N:1092	251	423	418	0,907
		%82,8	%82,9	%82,0	
OAD/ İnsülin Kullanımı	Kullananlar N:595	120	243	232	
		%39,6	%47,6	%45,5	
					0,080

Tablo 10a: Evre Değişimleri ve Hastalık Öyküsü/İlaç Kullanım Öyküsü İlişkisi

İlaç Kullanımı ve Hastalık Öyküsü N / %N(Total içinde)	Evresi İyileşen Hastalar:303 N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	Evresi Aynı Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	Evresi kötüleşen veya Evre 5 Kalan Hastalar:510 Hasta N:Bahsedilen değişime sahip hasta sayısı %Total popülasyona göre	P

Tablo 10: Evre Değişimleri ve Hastalık Öyküsü/İlaç Kullanım Öyküsü İlişkisi

HT Tanısı	Ht Tanısı Olanlar N:1017	223 %73,6	396 %77,6	398 %78,0	0,303
	Ht Tanısı Olmayanlar N:	80 %26,4	114 %22,4	112 %22,0	
Hiper lipidemi Tanısı	Hl Tanısı Olanlar N:968	208 %68,6	396 %77,6	364 %71,4	0,010
	Hl Tanısı Olmayanlar N:	95 %31,4	114 %22,4	146 %28,6	
Kardiyo vasküler Hastalık Tanısı	Kvh Tanısı Olanlar N:283	49 %16,2	111 %21,8	123 %24,1	0,027
	Kvh Tanısı Olmayanlar N:1040	254 %83,8	399 %78,2	387 %75,9	
DM Tanısının Olması	DM Tanısı Olanlar N:808	167 %55,1	313 %61,4	328 %64,3	0,033
	DM Tanısı Olmayanlar N:	136 %44,9	197 %38,6	182 %35,7	

Değişen Veri Delta Veriler ve Değişimin Yönü (Son Değer- İlk Değer)	**Birbiri ile İlişkileri İncelenen KBH Evreleri** **Grup 1:Takip sırasında eGFR'si artarak KBH Evresi Gerileyen Hasta Grubu** **Grup 2:Takip sırasında eGFR'si Aynı Evrenin içinde Kalan Hasta Grubu** **Grup 3:Takip Sırasında eGFR'si azalarak Evresi İlerleyen veya Evre 5 Hastalarının Evre 5'te Kalmaya Devam etmesi**			
	Grup 1 vs GRUP 2 p	**Grup 1 vs Grup 3 p**	**Grup 2 vs Grup 3 p**	**Total P**
Albuminin Artması veya Aynı Kalması	0,784	**0,025**	**0,004**	**0,008**

ALT'nin Azalması veya Aynı Kalması	**0,002**	0,062	0,117	**0,010**
CRP'nin Azalması veya Aynı Kalması	0,339	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
LDL'nin Azalması veya Aynı Kalması	**0,013**	**0,025**	0,788	**0,029**
HDL'nin Artması Veya Aynı Kalması	0,023	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Kreatinin Azalması veya Aynı Kalması	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Tablo 11:eGFR Değişimi ile Parametre Değişimlerinin İlişkisi

Mortalite	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Yaş	,031	,007	18,148	1	,000	1,032	1,017	1,046
Başlangıç eGFR Evresi			23,734	3	,000			
Evre 3a vs 3b	,298	,190	2,453	1	,117	1,348	,928	1,958
Evre 3a vs Evre 4	,684	,204	11,187	1	,001	1,981	1,327	2,957
Evre 3a vs Evre 5	1,129	,257	19,295	1	,000	3,092	1,868	5,116
Evre 3a vs 3b	-,198	,136	2,127	1	,145	,820	,629	1,070
Evre 3a vs Evre 4	-,065	,170	,149	1	,700	,937	,672	1,306
Evre 3a vs Evre 5	,947	,179	27,875	1	,000	2,579	1,814	3,666
Delta CRP % artması	,400	,112	12,804	1	,000	1,491	1,198	1,856
Delta HDL % azalması	,162	,115	1,999	1	,157	1,176	,939	1,473
Delta LDL% artması	-,007	,119	,004	1	,952	,993	,786	1,255
Delta Triglserid % artması	-,248	,120	4,290	1	,038	,780	,617	,987
Delta HbA1c % artması	-,268	,124	4,667	1	,031	,765	,599	,975

Tablo 12: Evresi Kötüleşen Hastalar için Risk Faktörleri

Delta CRP % artması	,631	,151	17,460	1	,000	1,880	1,398	2,528
Delta HDL % azalması	-,186	,156	1,421	1	,233	,830	,611	1,127
Delta LDL% artması	-,221	,170	1,690	1	,194	,802	,575	1,119
Delta Triglserid % artması	-,414	,176	5,528	1	,019	,661	,468	,933
Delta HbA1c artması	-,529	,183	8,361	1	,004	,589	,412	,843

Mortalite üzerine etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modeli (yaş, başlangıç eGFR kategorisi, Delta CRP % artması, Delta HDL % azalması, Delta LDL% artması , Delta Triglserid % artması ve Delta HbA1c % artması) etkisi incelendiğinde yaş (p<0,001, OR= 1,032), başlangıç eGFR 3a ya göre Evre 4 (p=0,001, OR=1,981), eGFR 3a ya göre Evre 5 (p<0,001, OR=3,092), delta CRP % artması (p<0,001, OR=1,880), deta Trigliserid % artması (p=0,019, OR=0,661), ve delta HbA1c % artması (p=0,004, OR=0,589) en etkili risk faktörleridir.

Tablo 13: Mortaliteyi Etkileyen Değişkenler

4. Tartışma

Böbrek fonksiyonları bozuldukça kardiyovasküler hastalık ve mortalite insidansı artmaktadır.[117] Bu hasta grubunda sık görülen dislipidemi de KVH gelişimi için risk faktörüdür. KBH'lı hasta grubunda anemi, albuminüri,

malnütrisyon ve üremi gibi faktörler yaygındır ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir.[118] Kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamak için kullanılan parametrelerin KBH'lı hasta grubunda değişkenlik gösterdiği saptanmıştır ve KBH'lı hastalarda farklılaşan lipid profili de bu değişikliklerden biridir.[118] Bu değişiklikleri belirlemek için çalışmamızda komorbiditelerin, ilaç kullanımının ve biyokimyasal parametrelerin; KBH evreleri, böbrek fonksiyon bozukluğunun progresyonu ve mortalite ile olan ilişkisini inceledik.

Bizim çalışmamızda 721 kadın hastadan 140'ı (%19,4), 602 erkek hastadan 135'i (%22,4) hayatını kaybetti (p:0,19). Carrero J ve arkadaşları tarafından prediyaliz aşamasındaki KBH hastaları üzerine yapılan çalışmada erkeklerde mortalite daha yüksek bulunmuştur.[119] Bunun sebebi olarak östrojenin protektif etkisi, testosteronun zararlı etkileri ile birlikte erkeklerin daha sağlıksız yaşam tarzına sahip olmaları düşünülmüştür.

Yaş ile mortalite ilişkiliydi, (*p<0,001).* Bu anlamlılığın sebebinin yaş ilerledikçe hastalığa maruz kalma süresinin ve hastalığın şiddetinin artması olduğunu düşündük. Hallan S.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da KBH hasta popülasyonunda yaş artışının mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir.[120]

Hastaların ilk ve son eGFR değerlerine baktığımızda mortaliteyle ilişki bulundu, (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Bu durum kronik böbrek hastalığının başlangıcındaki ve son durumdaki şiddeti ile mortalitenin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kronik böbrek hastalığı progrese oldukça mortalitenin arttığı daha önceki farklı çalışmalarda da gösterilmiştir.[121]

İlk kreatinin ve son kreatinin değeri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı, *(*sırasıyla p: 0,006; p<0,001*).* Hallan S.'nin yaptığı çalışmada da hayatını kaybeden hastalarda takip başlangıç kreatinin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.[120]Bu durum KBH hastalarında mortalitenin, takibin başlangıcındaki hastalık şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir. Newsome B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kreatinin artışı ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir.[122]

Hastaların ilk üre ve son üre değerleri karşılaştırıldığında mortalite arasında ilişki saptandı, *(p<0,001).* Bu durum değerlendirildiğinde; artmış ürenin hem hastalığın şiddetindeki artışı gösterdiği, hem de gelişen üremik ortam ile artan oksidatif stresin mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir. Himmelfarb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üreminin oksidatif stresi ve kardiyovasküler mortaliteyi arttığı gösterilmiştir.[123]

Yapılmış çalışmalarla uyumlu şekilde ilk HDL ölçümleri ile eGFR evre ilişkisine baktığımızda evre ilerledikçe HDL'nin değerinin düştüğü izlendi, (p< 0,001) (Tablo 2). Bu durum böbrek fonksiyonları bozuldukça lipid profilinin giderek daha da aterojenik hale geldiğini düşündürmektedir. Kwan B ve arkadaşları yaptıkları literatür taraması sonucu böbrek fonksiyonları bozuldukça HDL seviyesinin azaldığını göstermiştir.[124] Keiko Kawachi ve arkadaşları ise 120 Japon hasta üzerine yaptıkları çalışma azalan HDL seviyeleri ile KBH progresyonun ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.[125] Evre progresyonu ile HDL seviyesinin değişimi arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiksel anlamlı bir sonuç bulundu, (p<0,001). Evresi iyileşen hastaların %33'ünde HDL azalırken bu oran evresi kötüleşenlerde %54,9 idi.

İlk LDL ölçümleri ile eGFR evre ilişkisine baktığımızda evre ilerledikçe LDL'nin düştüğünü izledik, (P:0,003). Literatür incelendiğinde eGFR progresyonu ve LDL ilişkisi hakkında net bir yorum olmadığı görülmektedir. Bazı çalışmalar böbrek fonksiyonları bozuldukça LDL'nin artacağını belirtirken çoğu çalışma LDL'de azalma tespit etmiştir.[12,126] Kasiske B.'nin 1998'de yaptığı çalışma nefrotik sendromu olan KBH hastalarında LDL seviyesinin arttığını, nefrotik sendromu olmayanlarda ise LDL'nin azaldığını göstermiştir.[127] Diyalize bağımlılığı ve nefrotik sendromu olmayan hastalarda düşük HDL, düşük LDL kolesterol ve yüksek trigliserid ve hatta düşük total kolesterol bulunur ancak bu spektrumun altında daha aterojenik bir profil saklıdır. Bu profil artmış apolipoprotein B (apoB), liporprotein a, orta ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (IDL ve VLDL kolesterol) ve küçük yoğunluklu LDL partiküllerini içerir. Ayrıca KBH'sı ilerleyen hastalarda LDL ve HDL partikülleri oksidatif süreç tarafından değişime uğrar bu da daha aterojenik olan okside LDL oluşumunu arttırır.[20,128,129]

Çalışmamızda, LDL'nin değişimi ile KBH Evre Progresyonu arasındaki ilişki de anlamlı bulundu, (p:0,029). EGFR'si artarak evresi değişen hastaların LDL seviyesinde azalma sıklığı, evresi kötüleşen hastalara göre anlamlı olarak daha azdı. Evresi iyileşen hastaların %60,1'inde LDL'sinde azalma veya stabil kalma görülürken, bu oran evresi kötüleşenlerde %67,8 idi.

İlk trigliserid ölçümleri ile eGFR evre ilişkisine baktığımızda anlamlı ilişki bulunamadı, (p: 0,145). Literatürdeki çalışmalarda ise eGFR azaldıkça trigliserid seviyesinin arttığı belirtilmiştir[12,126]. *Fakat* bizim çalışmamızda ise izlem sırasında *eGFR* progresyonunu belirelyen faktörleri regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde trigliserid artması (p=0,038, OR=0,780) riskini azaltmaktadır.

Evresi kötüleşen hastalarda daha sık görülen LDL, trigliserit ve HDL seviyelerindeki azalma ve CRP seviyesindeki artış Malnütrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu (MICS) ile açıklanabilir. Protein-enerji malnütrisyonu (PEM) ve inflamasyon son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) hastalarında ve diyalize giren hastalarda sıktır ve beraber görülebilir. Bu iki duruma sebep olan çoğu faktör birbiriyle örtüşmektedir. Azalmış iştah ve hiperkatabolik metabolizma oldukça sıktır. MICS'ın olası sebepleri arasında komorbid hastalıklar, oksidatif stres, anoreksi ve azalmış besin alımı, üremik toksinler, inflamatuar sitokinlerin azalmış klirensi ve volüm yüklenmesi sayılabilir[130]. MICS'in eritropoetinin azalmış etkisine, artmış kardiyovasküler aterosklerotik hastalıklara, azalmış yaşam kalitesine ve artmış mortaliteye sebep olduğu düşünülmektedir[130]. MICS'ın azalmış body mass indeksine, hipokolesteremiye ve kreatinin düşüklüğüne sebep olmasının sebebi olarak bu hastalarda ''reverse epidemiyoloji'' akla gelebilir. Reverse epidemiyolojiden kasıt genel popülasyonda risk faktörü olarak kabul edilen artmış body mass indeksi, serum kolesterol ve kreatinin seviyelerinin yüksek olmasının diyaliz hastalarında mortaliteden koruyucu faktörler olarak etki etmesidir[131,132]. Bu konuda yapılan çalışmalar daha çok hemodiyaliz hastaları üzerindedir ve literatürde daha diyalize başlamamış KBH hastaları üzerinde yeterince çalışma yoktur[133]. Yaptığımız regresyon analizinde eGFR progresyonunu belirelyen faktörlerden hastanın evre 5'te olması (p<0,001, OR=2,579), CRP artması (p<0,001, OR=1,491) riski artırırken trigliserid artması (p=0,038, OR=0,780), ve HbA1c

artması (p=0,031, OR=0,765) riski azaltmaktadır. Çalışmamızda görülen diyalize girmeyen böbrek yetmezliği hastalarının böbrek fonksiyonlarını kaybettikçe kolesterol seviyelerinde azalma ve CRP seviyelerindeki artış görülmesinin ilerideki çalışmalara örnek olabileceğini düşünmekteyiz. Hem LDL'si hem de trigliserit seviyesi cut-off değerlerimizden düşük olan hastalarda görülen artmış mortalite daha önceden bahsedilmiş olan Malnütrisyon-İnflamasyon Kompleks Sendromu (MICS) ile açıklanabilir.

Başlangıç Hba1c ölçümleri ile evre ilişkisini incelediğimizde evre ilerledikçe Hba1c'nin anlamlı olarak azaldığını bulduk, (p<0,001). Little R. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KBH'lı hastaların Hba1c seviyesini sağlıklı insanlara göre %1,5 daha düşük bulmuştur.[134]Bu durumun KBH hastalarında hem artan malnütrisyon, azalan eritrosit yaşam ömrüne ve insülin klirensindeki azalmaya bağlı olduğu düşünüldü.

Evre progresyonu ile Hba1c'deki değişim arasındaki ilişkiye bakıldığında ise anlamlı bir sonuç saptanmadı, *(p: 0,791*). Evresi iyileşen hastaların %26,5'inde Hba1c'nin arttığı görülürken bu oran evresi aynı kalanlarda %29,1, kötüleşenlerde ise %28,6 idi.

Başlangıç albumin seviyeleri ile evre ilişkisini incelediğimizde evre ilerledikçe albuminin anlamlı olarak azaldığını tespit edildi (p< 0,001). Bu durumun hem böbrek fonksiyonları bozuldukça artan albüminüri/proteinüriye hem de malnütrisyonun ilerlemesine bağlı olduğu düşünüldü.

Takip sırasında ex olan hasta grubunda delta albümin yüzde değişimi daha düşüktü, (p<0,001). EGFR progresyonu kötüleşen vakalarda albümin düşüş sıklığı daha fazla olarak saptadık, (p: 0,008). Kronik böbrek yetmezliği ilerledikçe artan inflamasyon *ve* malnütrisyonun sonuçlarımızdaki albümin düşüşünü açıklayabileceği düşünüldü. Lang J. ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmada böbrek fonksiyonları azaldıkça albüminin de azaldığını gösterilmiştir.[135] eGFR düşüp, böbrek fonksiyonları azaldıkça proteinüride artış gözlenir. Hem artan proteinüri, hem böbrek yetmezliği ilerledikçe artan inflamasyon ve malnütrisyon sebebi ile KBH hastalarının albümin seviyesinde azalma görülür. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. Kalantar-Zadeh K. yaptığı çalışmada KBH

hastalarındaki malnütrisyonun önemini ve böbrek fonksiyonları bozuldukça artan malnütrisyon ve inflamasyon sebebi ile albümin seviyelerinin düştüğünü göstermiştir[130].

İlk CRP ölçümleri ile evre ilişkisine baktğımızda evre ilerledikçe CRP'nin yükseldiğini tespit ettik, (p< 0,001).Vincenzo Panichi ve arkadaşlarının 102 pre-diyaliz hastası üzerine yaptıkları çalışmada böbrek fonsiyonları bozuldukça CRP seviyesinin arttığı gösterilmiştir.[136]Stenvinkel P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KBH hastalarında normal popülasyona göre CRP seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edildi.[137] CRP'deki bu yükselişin böbrek fonksiyonları bozuldukça artan inflamasyon ve üremik ortama bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda CRP'nin gidişatı ile KBH evre progresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, eGFR'si evresi iyileşen hastaların CRP seviyeleri evresi kötüleşen hastalara göre azalma daha sıktı *(*p<0,001*).*

İlk CRP ve son CRP değerleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı, *(*p<0,001*).* Bu durum, artmış inflamasyonun mortaliteyle ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer birçok çalışma gibi Honda H ve arkadaşları tarafından 176 ESRD hastası üzerinde yapılan çalışmada artmış CRP'nin KVH ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[138]

ALT düzeyleri ile mortalite arasında ilişki tespit ettik, (p<0,001). eGFR progresyonu ile delta ALT arasındaki anlamlı ilişki tespit ettik. (p: 0,010).Mortalite ve delta AST anlamlı değişiklik gösterdiği görüldü *(p< 0,001).*

Başlangıç ALP ölçümleri ile evre ilişkisini incelediğimizde evre ilerledikçe ALP'nin anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi *(p< 0,001).* Magnusson P ve arkadaşları yaptıkları çalışmada böbrek fonksiyonları bozuldukça kemik spesifik ALP *(BALP)* artışına bağlı olarak total ALP seviyesinin arttığını saptamışlardır.[139] Bizim bulduğumuz sonucun da aynı mekanizmayla renal osteodistrofiye bağlı ALP seviyesinde artışa bağlı olduğu düşünüldü. Sağ kalan ve hayatını kaybeden hasta gruplarındaki değişime baktığımızda delta ALP anlamlı görüldü, (p< 0,001*).*

Sağ kalan ve hayatını kaybeden hasta gruplarındaki delta GGT değişiminin anlamlı olduğu görüldü, *(*p<0,001*).* eGFR progresyonu ile GGT değişimi arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı bir sonuç bulundu *(p: 0,005).*

ALP, GGT, ALT ve AST değerlerinin kronik böbrek hastalığından etkilendiği bilinmektedir. Bu etkilenmenin genellikle hem böbreğin azalan ekskresyon yeteneğine hem de komorbiditelere bağlı olduğu düşünülmüştür. Aminotransferazların kronik böbrek hastalarında genellikle normal değerlerin alt sınırlarında olduğu gösterilmiştir.[140] Ray L.'nin 100 hasta üzerinde yaptığı retrospektif kohort çalışmada böbrek fonksiyonları bozuldukça ALT ve AST seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir.[141]

Başlangıç sT3 ölçümleri ile evre ilişkisini incelediğimizde evre ilerledikçe sT3'ün anlamlı olarak azaldığı saptandı *(*p< 0,001*).* Bu durumun kronik hastalıklar seyrinde görülebilen ötiroid hasta sendromuna bağlı geliştiği düşünüldü. Ajil Singh P. ve arkadaşları 20 KBH ve 20 normal hastanın sT3 seviyelerini karşılaştırmış, sT3 seviyesini KBH'lı hasta grubunda ortalama 70.40±27.06 µg/dl, sağlıklı hasta grubunda ise 123.00±25 µg/dl bulmuşlardır.

Mortalite ile ilk ve son T3 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki bulundu, (sırasıyla p*:* 0,012, p< 0,001*).* Bu durumun hayatını kaybedenlerde inflamasyonun daha fazla olması sebebiyle periferik T4'ün T3'e dönüştürülmesinin azalmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ataoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik hastalık ve inflamasyon ilerledikçe sT3'ün azaldığı gösterilmiştir.[142]

eGFR progresyonu ile sT3 seviyesinde değişim arasındaki ilişkiye baktığımızda da anlamlı bir sonuç saptandı. *(p: 0,041*) Evresi iyileşen hastaların %23,3'ünde sT3'te azalış saptanırken bu oran evresi aynı kalanlarda %20,3, evresi kötüleşenlerde ise %28,8 idi.

Çalışmamızda statin kullanım oranı %51,2'ydi (N: 677). Çalışmamız sonunda hayatını kaybedenler ve sağ kalanların statin kullanımına bakıldığında mortalite ile anlamlı bir ilişki bulundu, (p:0,025). Statin kullananlarda takip sonundaki mortalite oranı %18,3 iken bu oran kullanmayanlarda %23,4 idi. 17802 kişi üzerinde yapılan JUPİTER çalışması üzerine gerçekleştirilen sekonder analizde orta evre KBH

hastalarında *(*ortalama eGFR'leri *56* ml/dak/1,73m2 olan) rosuvastatinin etkisi plasebo ile karşılaştırıldı. Bu analizde rosuvastatinin primer sonlanım noktası için sağladığı rölatif risk düşüşü KBH'ı olmayan hastalardaki etkisine benzer *(*MI'da %60, tüm sebepli mortalitede %44 risk azalışı*)* bulundu. [19,143]. Yakın zamanda Cholesterol Treatment Trialist Collaboration tarafından statinin KBH hastaları üzerinde primer korumasını incelemek için yapılan meta-analizde, statinin diyalize girmeyen KBH hastaları üzerindeki koruyucu etkileri tekrardan gösterildi[144]. Tonelli ve arkadaşları, pravastatinin hafif ve orta şiddetli KBH hastaları üzerindeki etkisini incelemiş ve pravastatin kullanan hastalarda majör kardiyovasküler olaylarda %23, tüm sebeplere bağlı mortalitede ise %14 azalma olduğu saptanmıştır.[145] Çalışmamızda, statin kullanımı ile eGFR progresyonu arasındaki ilişki ise anlamsız olarak saptandı *(p: 0,068).* Statin'in nefroprotektif etkilerini hakkında literatürde tartışma vardır. *Kasiske* B ve arkadaşları ile Lambert G. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda hiperlipideminin nefrotoksik etkilerini göstermeleri üzerine bu tartışmalar hızlanmıştır[146,147]. 2005 yılında yayımlanan pre-diyaliz, diyaliz ve post-transplant hasta grupları üzerine toplamda 449 hasta içeren UK-HARP 1 çalışmasında simvastatinin böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi gösterilememiştir[148]. 2004 yılında yayımlanan Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) çalışması 3 sene boyunca agresif atorvastatin tedavisi verilmesi sonucu hastaların renal fonksiyon kaybında yavaşlama veya iyileşme ve böbrekle ilişkili komplikasyonlarda azalma saptamıştır[149]. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) çalışmasında fluvastatin'in kardiyovasküler olayları azalttığı bulunurken nefroprotektif etkisi gösterilememiştir[150]. Afzali B ve arkadaşları yaptıkları geniş literatür taramasından sonra statinlerin renal fonksiyonları korumada yararlı olduğu ve fonksiyon kaybını yavaşlattığı sonucuna varmışlardır[21]. Yine de yaptıkları çalışma sonrasında bu konu ile ilgili geniş, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmaların yetersizliğinden bahsettiler. Biz çalışmamızda statinlerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisine dair bir anlamlı sonuç bulamadık. Statinin nefroprotektif etkisini gösterebilmek için evresi kötüleşen hastalarda daha az sıklıkla statin kullanımı beklerdik. Ancak bizim çalışmamızda da evre 5 olup hala evre 5'te kalmaya devam eden hastaları evresi kötüleşenler grubuna

dahil ettiğimiz için gruplandırmaya bağlı bir istatistiki yetersizlik olabileceği unutulmamalıdır. Bu konu ile ilgili daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda fibrat kullanım sıklığı %10,7 (N:141) idi. Çalışmamız sonunda hayatını kaybedenler ve sağ kalanların fibrat kullanımına bakıldığında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu (p: 0,003). Fibrat kullananlarda mortalite oranı %11,3 iken, kullanmayanlarda bu oran %21,9'du. Min Jun ve arkadaşları yaptıkları meta analizde eGFR'si 30-60 ml/dak/1,73m^2 arası olan hastalarda fibrat kullanımının majör kardiyovasküler olay riskini azalttığını ama tüm sebeplere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortaliteye etki etmediğini saptamışlardır.[151] Fibrat kullanımı ile eGFR progresyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda ise anlamlı bir sonuç bulunamadı, (p:0,471). Evresi iyileşenlerin %10,9'u fibrat kullanırken evresi aynı kalanların %%11,8'i, evresi kötüleşenlerin ise %9,4'ü fibrat kullanıyordu.

Çalışmamızda antiagregan kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre mortalitesi anlamlı şekilde yüksek tespit edildi, (p:0,030). Kullanan 597 hastanın %23,5'i hayatını kaybederken bu oran diğer grupta %18,6 idi. AASER çalışması kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve eGFR'si 15-60 ml/dak/1,73m^2 arası değişen KBH hastaları üzerinde asetilsalisilik asit (ASA) kardiyovasküler hastalık üzerine etkisini prospektif olarak incelemiş, 100mg/gün aspirin tedavisinin primer sonlanımı azaltmasa da sekonder olayları azalttığını saptamışlardır.[152] Bizim çalışmamızdaki anti-agregan alan hastaların mortalitesinin daha yüksek çıkma sebebi; anti-agregan tedavi verilmesinin sebebinin hastaların zaten kardiyovasküler hastalığa sahip olması veya yatkın olması olabilir.

Takip sırasında anti-koagülan kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre mortalitesi anlamlı şekilde yüksek bulduk (p:0,001). Bunun sebebi antikoagülan başlanan hastaların zaten atrial fibrilasyon (AF) veya kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip olmaları veya yatkınlığı olarak düşünüldü. Böbrek fonksiyonları bozuldukça tromboemboli insidansı ve AF gelişme riski artmaktadır.[153] Anti-koagülanların etkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğu varfarin üzerinedir. 2016 yılında Dahal et al. Tarafından yayımlanan meta analiz çalışmasında diyalize girmeyen KBH hastalarında varfarinin etkisi incelenmiş; varfarinin iskemik stroke ve

sistemik tromboemboli riskini %30, tüm sebep kaynaklı mortalite riskini %35 azalttığını bildirmişlerdir.[154]

Takip sırasında veya öncesinde hipertansiyon tanısı olan hastaların olmayanlara göre mortalite ile ilişkisi anlamsız bulundu, (p:0,095).

DM tanısı almış olan hastaların almayanlara göre mortalitesini karşılaştırdığımızda anlamlı bir DM-mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamadı, (p: 0,786). DM tanısı ile eGFR progresyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı bir ilişki bulundu, (p:0,033). Evresi iyileşen hastaların %55,1'inde DM tanısı mevcut iken bu oran evresi aynı kalanlarda %61,4 evresi kötüleşenlerde %64,3 idi.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü ile eGFR progresyonu arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı bir sonuç saptandı, (p:0,027). Kronik böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olduğu bilinmektedir[155]. Normal renal fonksiyonlu hastalar ile karşılaştırıldığı zaman KBH hastalarının %20-30 daha fazla ateromatöz plak prevalansına sahip oldukları ve bu oranın böbrek fonksiyonları bozuldukça arttığı bildirilmiştir[156]. Tonelli M ve arkadaşlarının 2012'de gerçekleştirdiği kohort çalışmada Kardiyovasküler olay [özellikle de miyokard infarktüsü (Mİ)] riskinin yalnız KBH'ı olan hastalarda 1.4 kat, KBH ve DM birlikteliğinde 3 kat daha artmış olduğunu gösterdiler[157]. Bizim çalışmamızda da böbrek fonksiyonları bozuldukça kardiyovasküler hastalıkların sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Limitasyonlarımız

Çalışmamızın sonuçlarını incelerken bazı kısıtlamalarımızın olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızın retrospektif kohort bir çalışma olması sebebi ile hastalar ile iletişime geçilememiştir. Hastaların HBYS sistemi üzerinde tanıları doğru kabul edilerek kaydedildi. Hastaların kullandığı belirtilen ilaçlar hastanemizin HBYS sistemi üzerinden ilaç raporları kontrol edilerek belirlenmiştir. Raporlanan ilaçları hastaların ne düzen ile kullandığı, kullanıp kullanmadığı veya hangi dozda kullandığı

bilinmemektedir. KVH ile ilgili sonuçlar incelenirken KVH verileri olarak (MI, anjioplasti, bypass) sadece hastanemizde kayıtlı hastalık-olayların dâhil edildiği unutulmamalıdır. Çoğu hastanın proteinüri verisine ulaşamadığımız için çalışmamızda nefrotik sendromu ayrıca irdelemedik. KBH evre ve progresyonunu eGFR değerleri üzerinden inceledik.

Sonuç

Kronik böbrek hastalığı komorbiditelerle ilişkili olup mortaliteyi artıran bir etkendir. Böbrek hastalığı progresyonunda ve mortalite de başlangıç böbrek hastalığı evresi ve inflamasyon en etkili risk faktörleridir. Yaş ve CRP artışı ile mortalite artmaktadır, yaş ile CRP artışından bağımsız olarak hastalarda başlangıçta eGFR'ye göre Evre 4 ve Evre 5 KBH olması da mortaliteyi artırmaktadır.

Kronik böbrek hastalığının seyrinde lipid profilini (LDL, trigliserid) değerlendirirken malnutrisyon unutulmamalıdır. Çalışmamızda KBY evresi kötüleştikçe lipid profilinin beklenenin aksine bozulmamasının ve mortalite gelişen hastalarda LDL-trigliserid değerlerinin daha düşük saptanmasının, evre ilerledikçe artan malnütrisyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca KBH hastalarının fibrat ve statin kullanımının eGFR progresyonu üzerinde olmasa da mortalite üzerinde koruyucu etkisi olduğu da görülmektedir.

Hastaların DM, hiperlipidemi ve KVH tanılarının olmasının KBY evresinde kötüleşme ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu hastaların daha yakından takip edilmesi doğru olacaktır. HT tanısının ise KBY evre progresyonuyla ilişkili olmadığı görülmüştür.

KBH hastalarında başlangıç evresinin, hastaların kullandığı ilaçların ve takiplerdeki laboratuar parametrelerindeki değişimlerin yakından takip edilmesi, hem mortalite hem de hastaların renal fonksiyonlarındaki bozulmanın ön görülebilmesi veya önüne geçilmesi için önemlidir.

Kaynaklar

1. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):344-358. doi:10.1038/NRNEPH.2017.52

2. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:262-272. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.-Chronic

3. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al. Osteoprotegerin in Chronic Kidney Disease: Associations with Vascular Damage and Cardiovascular Events. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(2):121-130. doi:10.1007/S00223-016-0136-4

4. Kanbay M, Solak Y, Siriopol D, et al. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):2029-2042. doi:10.1007/S11255-016-1387-8

5. Kanbay M, Vervloet M, Cozzolino M, et al. Novel Faces of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23): Iron Deficiency, Inflammation, Insulin Resistance, Left Ventricular Hypertrophy, Proteinuria and Acute Kidney Injury. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):217-228. doi:10.1007/S00223-016-0206-7

6. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(12):672-681. doi:10.1038/NCPNEPH0954

7. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):587-611. doi:10.1016/J.MCNA.2004.11.003

8. Kanbay M, Afsar B, Siriopol D, et al. Endostatin in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events and survival. *Eur J Intern Med*. 2016;33:81-87. doi:10.1016/J.EJIM.2016.06.033

9. Moradi H, Vaziri ND, Kashyap ML, Said HM, Kalantar-Zadeh K. Role of HDL dysfunction in end-stage renal disease: a double-edged sword. *J Ren Nutr*. 2013;23(3):203-206. doi:10.1053/J.JRN.2013.01.022

10. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1246-1261. doi:10.1681/ASN.2006091006

11. López V, Gutiérrez C, Gutiérrez E, et al. Treatment With Ezetimibe in Kidney Transplant Recipients With Uncontrolled Dyslipidemia. *Transplantation Proceedings*. 2008;40(9):2925-2926. doi:10.1016/j.transproceed.2008.09.046

12. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017;10:35. doi:10.2147/IJNRD.S101808

13. Harper CR, Jacobson TA. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2375-2384. doi:10.1016/J.JACC.2008.03.025

14. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant - PubMed. Accessed April 7, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060168/

15. Ahmed MH, Khalil AA. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2010;21(6):1021. Accessed April 7, 2022. https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2010;volume=21;issue=6;spage=1021;epage=1029;aulast=Ahmed

16. Burmeister JE, Mosmann CB, Costa VB, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients - The CORDIAL Study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014;102(5):473-480. doi:10.5935/ABC.20140048

17. Ahmed MH, Khalil AA. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(6):1021-1029.

18. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0055643

19. Kones R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(4):309-315. doi:10.1177/1753944709337056

20. Shurraw S, Tonelli M. Statins for Treatment of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2006;26(5):523-539. doi:10.1177/089686080602600503

21. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DIA. From Finland to Fatland: Beneficial Effects of Statins for Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(8):2161-2168. doi:10.1097/01.ASN.0000133252.07149.05

22. Eisenberg S, Bilheimer DW, Levy RI, Lindgren FT. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1973;326(3):361-377. doi:10.1016/0005-2760(73)90138-0

23. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*. 1983;52:223-261. doi:10.1146/ANNUREV.BI.52.070183.001255

24. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495-506. doi:10.1161/01.CIR.82.2.495

25. Bruce C, Chouinard RA, Tall AR. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:297-330. doi:10.1146/ANNUREV.NUTR.18.1.297

26. Dieplinger H, Zechner R, Kostner GM. The in vitro formation of HDL2 during the action of LCAT: the role of triglyceride-rich lipoproteins. *Journal of Lipid Research*. 1985;26(3):273-282. doi:10.1016/S0022-2275(20)34369-8

27. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Kriegert M. Identification of Scavenger Receptor SR-BI as a High Density Lipoprotein Receptor. *Science (1979)*. 1996;271(5248):518-520. doi:10.1126/SCIENCE.271.5248.518

28. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2003;5 Suppl 1(SUPPL. 1):S19-27. doi:10.1046/J.1462-8902.2003.0310.X

29. Cattran DC, Fenton SSA, Wilson DR, Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis. *Ann Intern Med*. 1976;85(1):29-33. doi:10.7326/0003-4819-85-1-29

30. Batista MC, Welty FK, Diffenderfer MR, et al. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004;53(10):1255-1261. doi:10.1016/J.METABOL.2004.05.001

31. Savdie E, Gibson JC, Crawford GA, Simons LA, Mahony JF. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int*. 1980;18(6):774-782. doi:10.1038/KI.1980.196

32. Batista MC, Welty FK, Diffenderfer MR, et al. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004;53(10):1255-1261. doi:10.1016/J.METABOL.2004.05.001

33. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int*. 1991;39(1):169-183. doi:10.1038/KI.1991.22

34. Árnadóttir M. Pathogenesis of dyslipoproteinemia in renal insufficiency: the role of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57(1):1-11. doi:10.1080/00365519709057813

35. Cryer A. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem*. 1981;13(5):525-541. doi:10.1016/0020-711X(81)90177-4

36. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001;154(1):229-236. doi:10.1016/S0021-9150(00)00484-6

37. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(12):1889-1898. doi:10.1681/ASN.V8121889

38. Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic Lipids and Lipoproteins in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1993;22(2):271-276. doi:10.1016/S0272-6386(12)70318-9

39. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(11):2082-2088. doi:10.1681/ASN.V9112082

40. Navab M, Hama SY, Ready ST, et al. Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(4):363-372. doi:10.1097/00041433-200208000-00003

41. Solakivi T, Jaakkola O, Salomäki A, et al. HDL enhances oxidation of LDL in vitro in both men and women. *Lipids Health Dis*. 2005;4. doi:10.1186/1476-511X-4-25

42. Steinmetz A, Barbaras R, Ghalim N, Clavey V, Fruchart JC, Ailhaud G. Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein A-I/A-II receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(14):7859-7863. doi:10.1016/S0021-9258(19)39010-6

43. Stein O, Stein Y, Lefevre M, Roheim PS. The role of apolipoprotein A-IV in reverse cholesterol transport studied with cultured cells and liposomes derived from an ether analog of phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta*. 1986;878(1):7-13. doi:10.1016/0005-2760(86)90337-1

44. Guyard-Dangremont V, Lagrost L, Gambert P. Comparative effects of purified apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV on cholesteryl ester transfer protein activity. *Journal of Lipid Research*. 1994;35(6):982-992. doi:10.1016/S0022-2275(20)40111-7

45. Chen CH, Albers JJ. Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by apolipoproteins E-2, E-3, and A-IV isolated from human plasma. *Biochim Biophys Acta*. 1985;836(3):279-285. doi:10.1016/0005-2760(85)90131-6

46. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Apolipoprotein A-IV Serum Concentrations Are Elevated in Patients with Mild and Moderate Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(2):461-469. doi:10.1681/ASN.V132461

47. Kronenberg F, Stühlinger M, Trenkwalder E, et al. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):751-757. doi:10.1016/S0735-1097(00)00775-0

48. Lingenhel A, Lhotta K, Neyer U, et al. Role of the kidney in the metabolism of apolipoprotein A-IV: influence of the type of proteinuria. *Journal of Lipid Research*. 2006;47(9):2071-2079. doi:10.1194/JLR.M600178-JLR200

49. Haiman M, Salvenmoser W, Scheiber K, et al. Immunohistochemical localization of apolipoprotein A-IV in human kidney tissue. *Kidney Int*. 2005;68(3):1130-1136. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00519.X

50. DIEPLINGER H, LOBENTANZ E -M, KÖNIG P, et al. Plasma apolipoprotein A -IV metabolism in patients with chronic renal disease. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(3):166-174. doi:10.1111/J.1365-2362.1992.TB01822.X

51. Seishima M, Yasutoshi M. An increased apo A-IV serum concentration of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Clin Chim Acta*. 1987;167(3):303-311. doi:10.1016/0009-8981(87)90350-0

52. Stoneman VEA, Bennett MR. Role of apoptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications. *Clinical Science*. 2004;107(4):343-354. doi:10.1042/CS20040086

53. Kolodgie FD, Narula J, Haider N, Virmani R. Apoptosis in atherosclerosis. Does it contribute to plaque instability? *Cardiol Clin*. 2001;19(1):127-139. doi:10.1016/S0733-8651(05)70199-5

54. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(5):469-475. doi:10.1097/00041433-200310000-00007

55. Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, et al. Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(12):2615-2622. doi:10.1161/01.ATV.0000188555.60475.c2

56. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: Beyond lipid uptake. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(8):1702-1711. doi:10.1161/01.ATV.0000229218.97976.43

57. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clinical Chemistry*. 1998;44(11):2301-2306. doi:10.1093/CLINCHEM/44.11.2301

58. H Dieplinger, F Kronenberg. Genetics and metabolism of lipoprotein(a) and their clinical implications (Part 1) - PubMed. Accessed April 10, 2022. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10067265/

59. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(10):3847-3851. doi:10.1073/PNAS.86.10.3847

60. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lipoprotein(a) Serum Concentrations and Apolipoprotein(a) Phenotypes in Mild and Moderate Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(1):105-115. doi:10.1681/ASN.V111105

61. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(2):648-658. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00273.X

62. Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1998;53(5):1336-1342. doi:10.1046/J.1523-1755.1998.00880.X

63. Milionis HJ, Elisaf MS, Tselepis A, Bairaktari E, Karabina A, Siamopoulos KC. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(6):1100-1106. doi:10.1016/S0272-6386(99)70147-2

64. Kronenberg F, Lhotta K, König P, Margreiter R, Dieplinger H, Utermann G. Apolipoprotein(a) isoform-specific changes of lipoprotein(a) after kidney transplantation. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(9):693-699. doi:10.1038/SJ.EJHG.5201016

65. Kronenberg F, König P, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994;14(9):1399-1404. doi:10.1161/01.ATV.14.9.1399

66. Kronenberg F, König P, Neyer U, et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995;6(1):110-120. doi:10.1681/ASN.V61110

67. Kronenberg F, König P, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotype-associated decrease in lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1994;14(9):1399-1404. doi:10.1161/01.ATV.14.9.1399

68. Kerschdorfer L, König P, Neyer U, et al. Lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation: a prospective evaluation after 4 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 1999;144(2):381-391. doi:10.1016/S0021-9150(99)00014-3

69. Kronenberg F, Lhotta K, König P, Margreiter R, Dieplinger H, Utermann G. Apolipoprotein(a) isoform-specific changes of lipoprotein(a) after kidney transplantation. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(9):693-699. doi:10.1038/SJ.EJHG.5201016

70. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2004;65(2):606-612. doi:10.1111/J.1523-1755.2004.00418.X

71. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lipoprotein(a) Serum Concentrations and Apolipoprotein(a) Phenotypes in Mild and Moderate Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11(1):105-115. doi:10.1681/ASN.V111105

72. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2007;71(10):1036-1043. doi:10.1038/SJ.KI.5002131

73. Kang DH, Yoon K 11, Lee SW, et al. Impact of Nutritional Status on Serum Lipoprotein (a) Concentration in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: *https://doi.org/101177/089686089601602S46*. Published online February 24, 2020. doi:10.1177/089686089601602S46

74. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-1911. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00422.X

75. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(2):648-658. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00273.X

76. Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1998;53(5):1336-1342. doi:10.1046/J.1523-1755.1998.00880.X

77. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837

78. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and Clinical Correlates of Coronary Artery Disease among New Dialysis Patients in the United States: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(7):1516-1523. doi:10.1681/ASN.V1271516

79. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(12):1889-1898. doi:10.1681/ASN.V8121889

80. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int*. 1996;50(5):1672-1675. doi:10.1038/KI.1996.484

81. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004;291(4):451-459. doi:10.1001/JAMA.291.4.451

82. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia--relation to renal function and dialysis. *Nephron*. 1991;57(4):401-410. doi:10.1159/000186303

83. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(7):1277-1284. doi:10.1681/ASN.V971277

84. M. Warner Mampuya, Jingxuan GUO. The relationship between plasma apolipoprotein A-Ⅳ levels and coronary heart disease | Chinese Medical Journal. Accessed April 12, 2022. https://medcentral.net/doi/full/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2001.03.111

85. Kronenberg F, Stühlinger M, Trenkwalder E, et al. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):751-757. doi:10.1016/S0735-1097(00)00775-0

86. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Apolipoprotein A-IV Serum Concentrations Are Elevated in Patients with Mild and Moderate Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(2):461-469. doi:10.1681/ASN.V132461

87. Lins RL, Matthys KE, Billiouw JM, et al. Lipid and apoprotein changes during atorvastatin up-titration in hemodialysis patients with hypercholesterolemia: a placebo-controlled study. *Clin Nephrol*. 2004;62(4):287-294. doi:10.5414/CNP62287

88. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110(12):1557-1563. doi:10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60

89. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0

90. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int*. 2002;61(1):297-304. doi:10.1046/J.1523-1755.2002.00109.X

91. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-248. doi:10.1056/NEJMOA043545

92. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690. doi:10.1001/JAMA.289.13.1681

93. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16(3):352-358. doi:10.1002/PDS.1287

94. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001;35(7-8):908-917. doi:10.1345/APH.10315

95. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):553-564. doi:10.1001/ARCHINTE.163.5.553

96. Tsai BS, Kessler LK, Schoenhard G, Collins PW, Bauer RF. Demonstration of specific E-type prostaglandin receptors using enriched preparations of canine parietal cells and [3H]misoprostol free acid. *Am J Med*. 1987;83(1A):9-14. doi:10.1016/0002-9343(87)90572-9

97. Brobyn RD. Nabumetone in the treatment of active adult rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1987;83(4B):50-54. doi:10.1016/0002-9343(87)90594-8

98. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2004;66(3):1123-1130. doi:10.1111/J.1523-1755.2004.00862.X

99. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999;341(7):498-511. doi:10.1056/NEJM199908123410707

100. Schonfeld G. The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 1994;111(2):161-174. doi:10.1016/0021-9150(94)90090-6

101. CARLSON LA, HAMSTEN A, ASPLUND A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med*. 1989;226(4):271-276. doi:10.1111/J.1365-2796.1989.TB01393.X

102. Superko HR, Krauss RM. Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. *Atherosclerosis*. 1992;95(1):69-76. doi:10.1016/0021-9150(92)90177-I

103. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583-1592. doi:10.1056/NEJMOA011090

104. Carlson LA, ROSENHAMER G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-418. doi:10.1111/J.0954-6820.1988.TB15891.X

105. PL C, KG B, NK W, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-1255. doi:10.1016/S0735-1097(86)80293-5

106. Kronenberg F. Epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications of lipoprotein(a) in kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2(5):729-743. doi:10.1586/14779072.2.5.729

107. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005;68(4):1815-1824. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00600.X

108. Diepeveen SHA, Verhoeven GWHE, van der Palen J, et al. Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(5):438-445. doi:10.1111/J.1365-2796.2005.01484.X

109. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, Palmer B, Grundy SM, Jialal I. Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis*. 2000;150(1):217-224. doi:10.1016/S0021-9150(99)00410-4

110. Diepeveen SHA, Verhoeven GWHE, van der Palen J, et al. Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(5):438-445. doi:10.1111/J.1365-2796.2005.01484.X

111. Mann JFE, Lonn EM, Yi Q, et al. Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study. *Kidney Int*. 2004;65(4):1375-1380. doi:10.1111/J.1523-1755.2004.00513.X

112. Wanner C, Bahner U, Mattern R, Lang D, Passlick-Deetjen J. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2570-2575. doi:10.1093/NDT/GFH415

113. Fazio S, Linton MF. Apolipoprotein AI as therapy for atherosclerosis: does the future of preventive cardiology include weekly injections of the HDL protein? *Mol Interv*. 2003;3(8):436-440. doi:10.1124/MI.3.8.436

114. Soutschek J, Akinc A, Bramlage B, et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature*. 2004;432(7014):173-178. doi:10.1038/NATURE03121

115. Rip J, Nierman MC, Sierts JA, et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther*. 2005;16(11):1276-1286. doi:10.1089/HUM.2005.16.1276

116. Fazio S, Linton MF. Apolipoprotein AI as therapy for atherosclerosis: does the future of preventive cardiology include weekly injections of the HDL protein? *Mol Interv*. 2003;3(8):436-440. doi:10.1124/MI.3.8.436

117. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031

118. Chen SC, Su HM, Tsai YC, et al. Framingham Risk Score with Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e60008. doi:10.1371/journal.pone.0060008

119. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-164. doi:10.1038/NRNEPH.2017.181

120. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and the Association of Kidney Measures with Mortality and End-Stage Renal Disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;308(22):2349. doi:10.1001/JAMA.2012.16817

121. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):863-870. doi:10.1053/J.AJKD.2005.07.040

122. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, et al. Long-term Risk of Mortality and End-Stage Renal Disease Among the Elderly After Small Increases in Serum Creatinine Level During Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(6):609-616. doi:10.1001/ARCHINTE.168.6.609

123. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International*. 2002;62(5):1524-1538. doi:10.1046/J.1523-1755.2002.00600.X

124. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(4):1246-1261. doi:10.1681/ASN.2006091006

125. Kawachi K, Kataoka H, Manabe S, Mochizuki T, Nitta K. Low HDL cholesterol as a predictor of chronic kidney disease progression: a cross-classification approach and matched cohort analysis. *Heart and Vessels 2019 34:9*. 2019;34(9):1440-1455. doi:10.1007/S00380-019-01375-4

126. Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singap*. 2005;34(1):31-35.

127. Kasiske B. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(5):S142-S156. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820472

128. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney International*. 2005;68:S87-S93. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09916.x

129. Wanner C, Ritz E. Reducing lipids for CV protection in CKD patients—current evidence. *Kidney International*. 2008;74:S24-S28. doi:10.1038/ki.2008.520

130. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;42(5):864-881. doi:10.1016/J.AJKD.2003.07.016

131. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1439-1444. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.039

132. Nurmohamed SA, Nubé MJ. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients. *Neth J Med*. 2005;63(10):376-381.

133. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial*. 2007;20(6):566-569. doi:10.1111/J.1525-139X.2007.00335.X

134. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, et al. Measurement of Hba1C in patients with chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta*. 2013;418:73-76. doi:10.1016/J.CCA.2012.12.022

135. Lang J, Katz R, Ix JH, et al. Association of serum albumin levels with kidney function decline and incident chronic kidney disease in elders. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(6):986-992. doi:10.1093/ndt/gfx229

136. Panichi V, Migliori M, de Pietro S, et al. Renal Failure C REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASES. Published online 2009. doi:10.1081/JDI-100104737

137. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*. 1999;55(5):1899-1911. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00422.X

138. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):139-148. doi:10.1053/J.AJKD.2005.09.014

139. Magnusson P, Sharp CA, Magnusson M, Risteli J, Davie MWJ, Larsson L. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms. *Kidney International*. 2001;60(1):257-265. doi:10.1046/J.1523-1755.2001.00794.X

140. Cohen GA, Goffinet JA, Donabedian RK, Conn HO. Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Intern Med*. 1976;84(3):275-280. doi:10.7326/0003-4819-84-3-275

141. Ray L, Nanda SK, Chatterjee A, Sarangi R, Ganguly S. A comparative study of serum aminotransferases in chronic kidney disease with and without end-stage renal disease: Need for new reference ranges. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2015;5(1):31. doi:10.4103/2229-516X.149232

142. Ataoğlu HE, Ahbab S, Serez MK, et al. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *Eur J Intern Med*. 2018;57:91-95. doi:10.1016/J.EJIM.2018.07.018

143. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *http://dx.doi.org/101056/NEJMoa0807646*. 2009;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMOA0807646

144. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5/ATTACHMENT/EACF4B77-E0B1-4103-A265-7244C6356128/MMC1.PDF

145. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034-2047. doi:10.1681/ASN.2005101085

146. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL, et al. Analysis of Glomerulosclerosis and Atherosclerosis in Lecithin Cholesterol Acyltransferase-deficient Mice *. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(18):15090-15098. doi:10.1074/JBC.M008466200

147. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y, Keane WF. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int*. 1990;37(3):880-891. doi:10.1038/KI.1990.62

148. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):473-484. doi:10.1053/J.AJKD.2004.11.015

149. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(7):728-734. doi:10.1136/JCP.2003.012989

150. Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, et al. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(4):445-451. doi:10.1016/j.amjcard.2004.10.008

151. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-1884. doi:10.1016/S0140-6736(10)60656-3

152. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(3):255-263. doi:10.1007/s10557-018-6802-1

153. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clinical Cardiology*. 2019;42(8):774. doi:10.1002/CLC.23196

154. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951-959. doi:10.1378/CHEST.15-1719

155. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification — Experts@Minnesota. Accessed April 5, 2022. https://experts.umn.edu/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-chronic-kidney-disease-eva

156. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(7):1415-1422. doi:10.1093/NDT/GFU038

157. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet*. 2012;380(9844):807-814. doi:10.1016/S0140-6736(12)60572-8