

Orta Yaşlı Primer Hipertansif Hastalarda Hedef Organ Hasarını Belirleyen Cystatin C değil, Ürik Asittir

Belda Dursun¹, Betül Altay-Özer², Aytül Belgi³,
Çağatay Andıç⁴, Aslı Baykal², Ali Apaydın³, Gültekin Süleymanlar⁵

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Denizli,

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Antalya,

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Antalya,

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Antalya,

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji AD, Antalya,

Giriş

- Primer hipertansiyon kardiyovasküler hasar oluşum mekanizmalarını başlatan ve ilerleten major risk faktörlerindedir.
- Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, özellikle yüksek-riskli popülasyonlarda, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür.
- Son yıllarda, kardiyovasküler riski öngören ve yüksek riskli hastaları erken dönemde belirleyen çeşitli serum ve idrar göstergeleri öne sürülmektedir.

Cystatin-C

- Cystatin C, cysteine proteinaz inhibitörü 13-kD ağırlığında bir proteindir.
- Nükleuslu tüm hücreler tarafında sabit hızda üretilir, üretim hızı inflamatuvar süreçlerden etkilenmez.
- Glomerülden serbestçe filtre olup, proksimal tübül hücrelerinde tamamen reabsorbe ve katabolize edilir. Serum S-CC düzeyi tamamen GFH tarafından belirlenir.

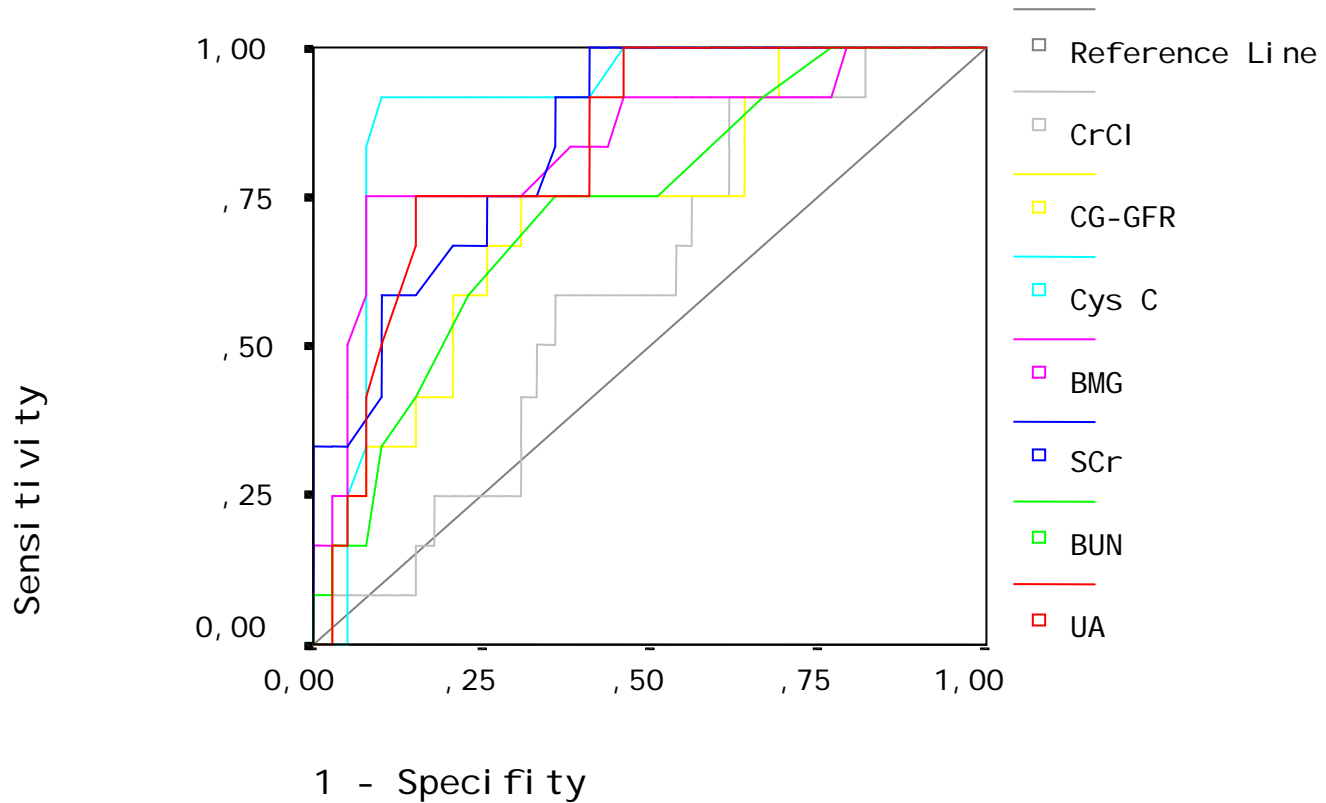
Primer Hipertansif Hastalarda Renal Hasarın Belirlenmesi

Altay-Ozer B, Dursun B et al. Ren Fail

	ReferansAralıkları	Kontrol (n=29)	Hipertansifler (n=51)	p
BUN (mg/dl)	6-20	11,31 ± 0,45	13,29 ± 0,43	0,004
SCr (mg/dl)	0,5-1,2	0,71 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,002
UA (mg/dl)	2,4-7	4,80 ± 0,22	5,71 ± 0,21	0,008
Cys C (mg/L)	0,53-0,95	0,77 ± 0,02	0,90 ± 0,02	0,000
BMG (mg/L)	0,7-1,8	1,44 ± 0,05	1,74 ± 0,04	0,000
U_{pro} (mg/d)	0-150	85,60 ± 9,00	126,59 ± 19, 71	0,021
U_{alb} (mg/d)	0-30	4,97 ± 1,67	8,10 ± 1,45	0,011
CrCl (ml/dk/1,73 m²)		113,14 ± 4,01	111,68 ± 4,00	0,813
CG-GFR (ml/dk/1,73 m²)		121,80 ± 3,39	109,85 ± 2,65	0,007
MDRD-GFR (ml/dk/1,73 m²)		110,38 ± 2,81	96,72 ± 2,74	0,000

Cystatin C Primer Hipertansif Hastalarda Renal Hasarı Daha İyi Belirleyen Bir Göstergedir

Altay-Ozer B, Dursun B et al. Ren Fail



[AUC: Cys C, 0.900; SCr, 0.847; BUN, 0.745; UA, 0.834; BMG, 0.835; CG-GFR, 0.726; CrCl, 0.598]

Cystatin-C KV Risk ile İlişkili Mi?

- Artmış kardiyovasküler risk ile ilgili renal fonksiyon göstergeleri arasında, serum Cystatin C'nin (S-CC), >65 yaş yüksek-riskli hastalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

Shlipak MG et al. NEJM 2005; 352: 2049-60.

- Düşük-riskli popülasyonlarda ise GFH'da hafif azalmaların veya renal fonksiyon bozukluğunun diğer erken göstergelerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir.

Amaç

- Bu çalışmada orta-yaşlı primer hipertansif hastalarda serum Cystatin C ile birlikte diğer renal fonksiyon parametrelerinin (kr.kl, CG-GFH, MDRD-GFH, Beta-2 Microglobulin, NAG, albüminüri, ürik asit) böbrek, kalp ve damarlarda hedef organ hasarı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Metod-Hastalar

- Çalışmaya 71 orta-yaşlı primer hipertansif hasta (35-63 yaş) ve 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.
- Kan basıncı $>140/90$ olanlar ile antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif olarak kabul edilmiştir.
- Renal hasarı (serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dl ve proteinüri > 500 mg/gün), diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlar çalışma dışında bırakılmıştır.
- Hipertansif hastalarda 24 saatlik Holter ile kan basıncı ölçümü yapılmıştır.

Serum ve İdrar Analizleri

- Serumda Cystain C, Beta-2 microglobulin (B2M), BUN, kreatinin, ürik asit, CRP, lipid paneli ve diğer biyokimyasal parametreler ölçülmüştür.
- 24 saatlik idrar örneklerinde N-asetil-B-Glukozaminidaz (NAG), albüminüri, proteinüri, kreatinin klirensi hesaplanmıştır.
- GFH kreatinin klirensi (KrKI), Cockroft-Gault (CG) ve Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) formülleri ile hesaplanmıştır.

Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü

- Prematür aterosklerozun göstergesi olarak karotis arterlerin intima-media kalınlığı (İMK) ölçülmüştür.
- B-mod ultrasonografi ve 7.5 mHz prob kullanılmıştır.
- Bilateral ana karotis arter düzeyinde (bulbusun 2 cm proksimalinde), bulbus düzeyinde ve internal karotis arter düzeylerinin her birinde 3'er ölçüm olmak üzere her hastada toplam 18 ölçümün ortalaması alınmıştır.

Sol Ventrikül Kitle İndeksi (SVKİ) Ölçümü

- Transtorasik ekokardiyografi ile M-mod ölçümler yapılarak sol ventrikül kitlesi Devereux ve ark. formülüne göre ölçülmüştür.
- Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplanmıştır.

Tablo-1: Grupların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Kontrol (ort±SH)	Hipertansifler (ort±SH)	P
Cins (E/K)	27/13	34/37	0.084
Yaş (Yıl)	48.35±8.30	51.37±6.83	0.130
VKİ	26.86±0.60	27.66±0.49	0.317
Serum kreatinin (mg/dL)	0.72±0.02	0.83±0.02	0.001
Serum ürik asid (mg/dL)	4.82±0.17	5.67±0.19	0.002
Serum T. Kolesterol (mg/dL)	184.55±5.23	195.13±3.84	0.104
Serum LDL (mg/dL)	107.01±4.90	117.85±3.62	0.077
Serum HDL (mg/dL)	46.85±2.31	47.42±1.52	0.831
Serum VLDL (mg/dL)	29.53±3.22	29.82±1.69	0.930
Serum Trigliserid (mg/dL)	147.68±16.11	149.06±8.44	0.933
Serum sCRP (mg/dL)	0.27±0.0.04	0.34±0.04	0.550
Sigara (%)		%56	
HT süresi (yıl)		7.42±0.71	
Ortalama sistolik basınç (mmHg)		136.91±1.69	
Ortalama diyastolik basınç (mmHg)		73.86±1.07	
Ortalama arteriyel basınç		102.02±1.25	

Tablo-1: Grupların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Kontrol (ort±SH)	Hipertansifler (ort±SH)	P
24 st. Kreatinin Klirensi (ml/dk/1.73 m²)	111.54±3.80	107.41±3.49	0.452
MDRD-GFH (ml/dk/1.73 m²)	109.27±2.97	94.15±2.16	0.000
CG-GFH (ml/dk/1.73 m²)	121.22±3.11	105.49±2.27	0.000
B2MG (mg/L)	1457.23±57.98	1791.14±40.91	0.000
NAG (IU/L)	2.92±0.22	3.07±0.21	0.650
Cystatin C (mg/L)	0.77±0.23	0.91±0.02	0.000
Albüminüri (mg/gün)	18.28±1.26	32.85±5.99	0.020
Proteinüri (mg/gün)	82.56±7.37	111.34±14.39	0.081
Ortalama İMK (mm)		0.51±0.01	
SVKİ		104.59±4.11	
SVH (%)		%29	

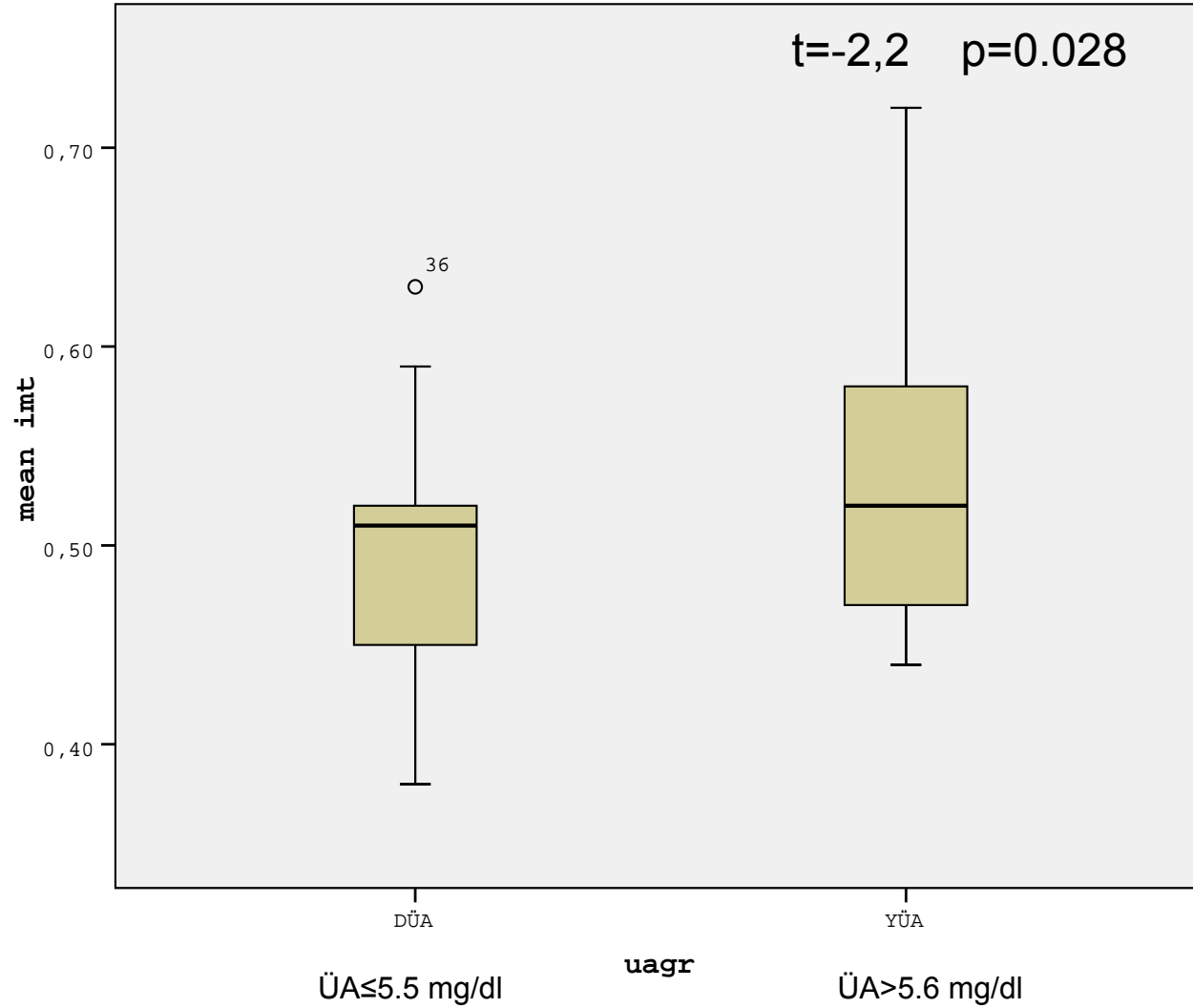
	S-CC		Ürik Asit		ÜAlb		İMK		LVKİ	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş	,137	0.255	,083	0.493	,293	0.013	,444	0.001	,067	0.674
S-CC	-	-	,445	0.000	,194	0.105	,095	0.518	,115	0.467
Ürik Asit	0,445	0.000	-	-	,270	0.023	,316	0.027	,330	0.033
CRP	-,012	0.923	,063	.0.602	0.648	.849	,187	0.198	,323	.0.037
T.kolesterol	-,107	0.376	,040	0.742	-,226	0.058	-,083	0.573	,109	0.490
HDL	-,177	0.139	-,285	0.016	-,241	0.043	-,077	0.601	-,491	0.001
TG	,042	0.723	,479	0.000	,360	0.002	,055	0.709	,390	0.011
Kr.Kİ	-,190	0.113	,105	0.382	,172	0.151	-,360	0.011	,091	0.565
MDRD-GFH	-,541	0.000	-,543	0.000	-,079	0.512	-,129	0.376	-,114	0.471
Sistolik KB	,101	0.514	,163	0.291	,039	0.804	,145	0.367	,119	0.246
Diyastolik KB	0,137	0.036	,355	0.018	,295	0.052	,129	0.421	,201	0.242
Üalb	,194	0.105	,270	0.023	-	-	,006	0.968	,148	0.350
İMK	,095	0.518	,316	0.027	,006	0.968	-	-	,191	0.243
VKİ	,037	0.255	,097	0.419	-,054	0.654	-,039	0.79	,049	0.757

İMİK üzerinde cinsiyet ve sigaranın etkisi saptanmamıştır. Yaş İMİK'yi belirleyen önemli bir faktördür ($r = 0.444$, $p = 0.001$)

	İMİK	
	ortalama	P
Cinsiyet (E/K)	0.51/0.52	0.293
Sigara (+/-)	0.53/0.50	0.131

		İMİK	
YAŞ kontrol edilerek	BUN	R	P
	Kreatinin	,156	0.288
	Ürik asit	,0298	0.040
	T.Kolesterol	-,081	0.585
	HDL	-,186	.0.205
	LDL	,060	0.686
	VLDL	,124	0.402
	Csyatin-C	,479	0.860

Artan Ürik Asit Düzeyleri ile İntima-Media Kalınlığı Artmaktadır



Çoklu Lineer Regresyon Analizi: Bağımlı değişken: İMK

$R^2= 0.429$, $P=0.0242$

	B	t	P
Ürik asit	0.478	2.106	0.043
S. kreatinin	0.100	0.348	0.731
MDRD-GFH	0.352	1.367	0.181
Kr.KI	-,311	-,2.085	0.045
T.Kolesterol	0.16	0.100	0.921
Trigliserid	0.089	0.465	0.645
Yaş	0.430	2.524	0.017
Albüminüri	0.108	0.998	0.326
OAKB	0.075	0.468	0.643

Özet

- Orta yaşlı primer hipertansif hastalarda serum Cystatin C düzeyleri kardiyovasküler hedef organ hasarı ile ilişkili bulunmamıştır.
- Orta yaşlı primer hastalarda serum ürik asit düzeylerinin albümin atılımı, sol ventrikül kitle indeksi, ve karotis damar duvarı kalınlığı gibi hedef organ hasarı belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ürik asit ve Kardiyovasküler Risk

- Hipertansiyon ile ürik asit yüksekliğinin ilişkili olduğu öne sürülmektedir.
- Hipertansiyona bağlı mikrovasküler hastalığa bağlı lokal doku iskemisi sonuçta hiperürisemiye yol açan mekanizmaları tetikleyebilir.
- Kalp yetmezliği ve diyabet olgularında ürik asidin endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin yapımı ile ilişkisi gösterilmiştir.

Sonuç

- Orta yaşlı primer hipertansif hastalarda serum ürik asit düzeylerinin taranması hedef organ hasarı açısından risk taşıyan hastaların belirlenmesinde önemli olabilir.
- Primer hipertansiyonda artan serum ürik asit düzeylerinin renal ve kardiyak hasara katkısının belirlenmesi için ileri araştırmalara gerek vardır.