

# Kronik Böbrek Hastalığı ve Vasküler Kalsifikasyon

## *Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification*

**Bilge Karatoy Erdem Halide Akbas**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 07 Ağustos 2017

**Kabul Tarihi:** 23 Ağustos 2017

### ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından yüksek riske sahiptirler. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin, hem genel popülasyonda hem de KBH'da en önemli nedeni damarlarda oluşan vasküler kalsifikasyondur (VK). VK temeli, esas olarak mineral metabolizması ve kronik inflamatuvar bozukluklar ile ilişkilidir. Malnutrisyon, hiperfosfatemi, ve hiperkalseminin yanı sıra çeşitli kalsifikasyon inhibitörleri ve aktivatörlerinin de VK patogenezinde rolü bulunmaktadır. Bu patogenezinde yer alan aktivatör ve inhibitörler karşılıklı kompleks mekanizmalarla bu süreci düzenlemekte olup, bu yönde yeni tedavi stratejileri denenmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** KBH, Vasküler kalsifikasyon, D vitamini, Kardiyovasküler mortalite

### ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) have a high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Vascular calcification (VC) is the most important cause of cardiovascular morbidity and mortality both in the general population and CKD. VC is mainly associated with mineral metabolism and chronic inflammatory disorders. Malnutrition, hyperphosphatemia, and hypercalcemia, as well as various calcification inhibitors and activators, play a role in the pathogenesis of VC. Activators and inhibitors involved in this pathogenesis regulate this process with mutually complex mechanisms, and new therapeutic strategies are being tested in this direction.

**Keywords:** CKD, Vascular calcification, Vitamin D, Cardiovascular mortality

### GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) renal ve kardiyovasküler morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve görülme sıklığı son yıllarda önemli artış gösteren bir hastalıktır (1). Kronik böbrek hastalarına diyaliz ve renal transplantasyon gibi renal replasman tedavileri

uygulanmaktadır. Renal transplantasyon yapılan hastalarda yaşam süresi ve kalitesi diyaliz hastalarına göre belirgin olarak düzeltilmektedir (2). Ancak akut ve kronik rejeksiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi riskler devam etmektedir (3, 4).

KBH olan hastalar, sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından

dan yüksek riske sahiptirler. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin, hem genel popülasyonda hem de hemodiyaliz hastalarında en önemli nedeni damarlarda oluşan vasküler kalsifikasyondur. Kalsifikasyon genellikle büyük ve küçük arterlerde, miyokard ve kalp kapaklarında izlenen bir durum olmakla birlikte tüm yumuşak dokularda da gelişebilir. Vasküler kalsifikasyonun aterosklerozla neden olan intimal kalsifikasyon ve vasküler sertliğe neden olan medial kalsifikasyon olarak iki tipi bulunmaktadır. KBH'da vasküler kalsifikasyon (VK) ilk olarak 1976'da direkt grafilerle tanımlanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında post mortem yapılan çalışmalarda VK sıklığı % 50-80 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (5). KBH olan hastalarda renal transplantasyon yapılsa da kalsiyum ve fosfor depolanmasına bağlı olarak miyokard, kalp kapakları ve arterlerde kalsifikasyon meydana gelebilmektedir. Vasküler kalsifikasyon (VK) sonucu damar elastikiyeti kaybolmakta ve arteriyel sertlik oluşmaktadır. Artmış arteriyel sertlik, kardiyak yükü artırarak miyokardiyal iskemiye katkıda bulunmaktadır. Renal transplant alıcılarında yıllık % 3.5-5.0 oranında ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık gelişme riski vardır. İskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi bu hasta grubunda oldukça yüksek orandadır ve transplantasyon sonrası belirgin hale gelen risk faktörleri sonrasında ortaya çıkmaktadır (6, 7).

KBH hastalarında hem medial hem de intimal kalsifikasyon düşük sağkalım ve artmış KVH oranı ile ilişkilidir. VK gelişiminde yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, Diabetes mellitus, sigara kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra uzamış diyaliz süresi, hiperkalsemi ve hiperfosfatemide gibi üremi ile ilişkili risk faktörleri de yer almaktadır (5).

Vasküler kalsifikasyon kompleks bir süreçtir. Diyaliz hastalarında, VK temeli, esas olarak mineral metabolizması ve kronik inflamatuvar bozukluklar ile ilişkilidir. Malnutrisyon, hiperfosfatemide, hiperkalsemi ve okside LDL artışının yanı sıra çeşitli kalsifikasyon inhibitörlerinin de VK oluşumunda rolü bulunmaktadır.

Damar duvarında bu faktörler çeşitli yönlerde etki ederek, damar düz kas hücrelerinin kalsifikasyon gösteren damar hücrelerine dönüşmesine yol açmaktadır. Renal transplant alıcılarında yapılan çalışmalarda, sekonder hiperparatiroidi ve düşük vitamin D düzeylerinin de VK artışının belirleyicileri olduğu belirtilmektedir (8).

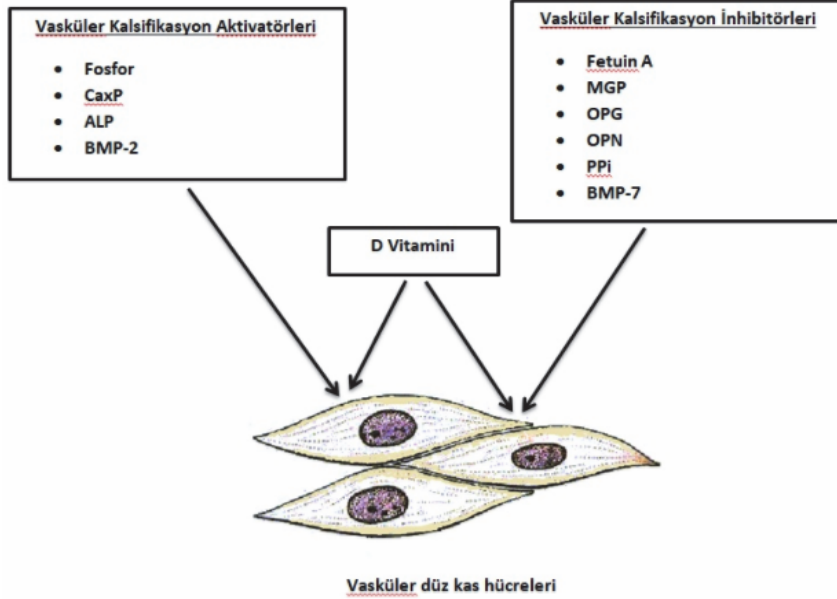
VK tanısında elektron beam tomografi (EBCT), spiral tomografi, ekokardiyografi ve ultrason gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Ancak yüksek performanslı görüntüleme yöntemleri kullanılsa bile, intimal ve medial kalsifikasyon arasında ayırım yapılamaz (9). Buna rağmen, görüntüleme yöntemleri, kardiyovasküler hastalık ve mortaliteyi göstermede prognostik öneme sahiptir. Yüksek doz radyasyon gerektiren invaziv bir işlem olan bilgisayarlı tomografi (BT) yerine ucuz ve kolay bir metod olan lateral lomber radiografi ile aort kalsifikasyonu değerlendirilebilir (10). Nabız dalga hızı (NDH) ölçümleri ile aortik sertlik artış derecesi değerlendirilebilir (11).

### Üremik Vasküler Kalsifikasyon

KBH'da gözlenen sekonder hiperparatiroidinin VK oluşumunu etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Sekonder hiperparatiroidi, glomerüler filtrasyonun bozulmasıyla ilişkili hiperfosfatemide, hipokalsemi ve aktif D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir. KBH sürecinde kan fosfor düzeyleri, fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak yükselir ve artmış kalsiyum ile birlikte kalsiyum-fosfor ürünü oluşur. Oluşan kalsiyum-fosfor ürününün vasküler kalsifikasyon gelişiminde ana sorumlu olduğu düşünülmekteydi (12-15). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda birçok mineral (sitrata, magnezyum gibi) ve spesifik proteinin de vasküler kalsifikasyon patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu patogeneizde yer alan aktivatör ve inhibitörler karşılıklı kompleks mekanizmalarla bu süreci düzenlemektedir (Şekil 1). Ektopik kalsifikasyonun engellenmesinde rol alan negatif düzenleyiciler arasında  $\alpha$ -2 Heremans-Schmid glikoproteini (fetuin A), matriks GLA proteini

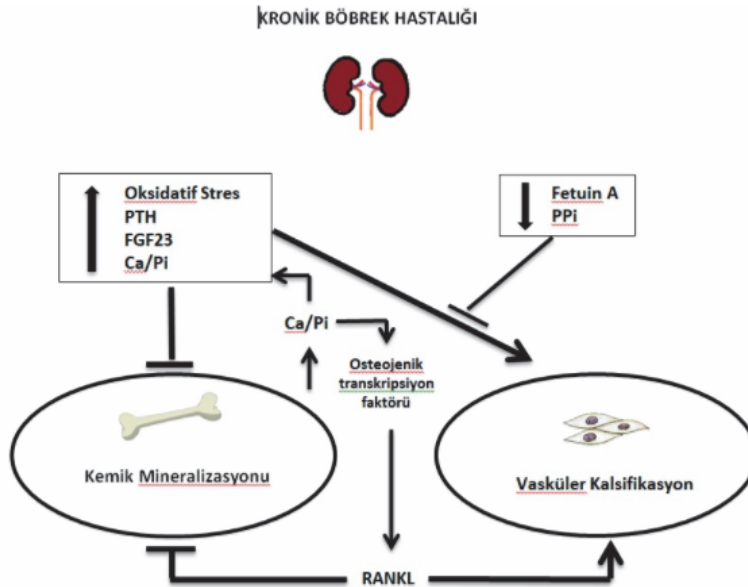
(MGP), osteoprotegerin (OPG), osteopontin (OPN), kemik morfojenetik protein-7 (BMP-7), paratiroid hormon-related peptid (PTHrP) ve inorganik pirofosfat (PPI) sayılmaktadır (16). Kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2), alkalen fosfataz (ALP) ise bu süreçte aktivatör

olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). ALP enzimi ve osteopontin (OPN), kemik sialoprotein, tip I kollajen gibi proteinlerin, damar duvarında çeşitli etkiler yaratarak damar düz kas hücrelerinde kalsifikasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).



**Şekil 1.** KBH'da vasküler kalsifikasyonun düzenlenmesi.  
**Figure 1.** Regulation of vascular calcification in CKD.

**Şekil 1 Açıklama:** KBH'da bozulmuş kalsiyum/fosfat homeostasisi (Ca/Pi), artmış oksidatif stres ve kalsifikasyon inhibitörlerinin kaybı vasküler kalsifikasyonu uyarır. Bu değişiklikler, damar düz kas hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını teşvik eden osteojenik transkripsiyon faktörünün sentezlenmesine neden olur.



**Şekil 2.** Vasküler kalsifikasyon aktivatör ve inhibitörleri  
**Figure 2.** Vascular calcification activators and inhibitors

Vasküler kalsifikasyon üzerine etkili faktörlerden biri de diyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan D vitamini preparatlarıdır. Tedavide kullanılan D vitamini hiperkalsemi, hiperfosfatemi gibi yan etkileri bilinmektedir. Ayrıca D vitamini kullanımı, PTHrp (paratiroid hormon related peptid) salınımını inhibe ederek vasküler düz kas hücrelerinde alkalen fosfataz aktivitesini artırmaktadır. D vitamini kullanımının vasküler kalsifikasyon sürecini hızlandırdığı hatta D vitamini düzeylerinin vasküler kalsifikasyon şiddeti ile paralellik gösterdiğini bildiren pek çok çalışma vardır. Ancak D vitamini sadece kalsiyum ve fosfor regülasyonunda etkisi yoktur. Aynı zamanda antiinflamatuvar, antiproliferatif, immun modulator özellikleriyle KVH da dahil birçok hastalığı önlemede etkisi olduğu bilinmektedir (17). D vitamini eksikliğinin hem genel popülasyonda, hem de KBH olan hastalarda artmış KVH ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Üremik hastalarda gelişen D vitamini eksikliği, yüksek inflamasyon ve ateroskleroz gelişimindeki risk artışı ile ilişkili olabilir. Üreminin kendisi de proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır. TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin ALP aktivitesini artırarak vasküler kas hücrelerinde matriks mineralizasyonuna yol açtığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (18-20). İnflamasyon ayrıca fetuin-A düzeyini etkileyerek de vasküler kalsifikasyona katkıda bulunabilir (8).

### **Vasküler Kalsifikasyonun Patogenezi**

Vasküler kalsifikasyona katkısı olan faktörlerden biri damar düz kas hücrelerinde meydana gelen apoptozistir. Aterom plağı bulunan damar düz kas hücresi apoptozise normal hücreden daha fazla duyarlıdır. Damar düz kas hücresinde oluşan apoptotik yapılar, kalsiyum kristallerinin oluşumunda bir matriks kese gibi davranarak vasküler kalsifikasyona neden olabilir (21). Fosfor, vasküler düz kas hücre apoptozisinin ve osteokondrojenik farklılaşmanın iyi bilinen bir uyarıcısıdır. Damar düz kas hücresine fosfor girişinde Pit-1 aracılı transport yolağın

kullanılması osteokondrojenik farklılaşmaya neden olmaktadır.

Damar duvarında bulunan hücreler osteojenik ve kondrojenik hücrelere diferansiye olarak vasküler kalsifikasyon sürecince rol oynamaktadır. Damar düz kas hücreleri (VSMC) ve adventisyal perisit hücreleri değişime en yatkın olan ve osteojenik – kondrojenik protein yapımını üstlenen esas hücrelerdir. In vitro çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinin fenotipik değişimi sonucu alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve osteopontin gibi kemik ilişkili proteinleri eksprese ettikleri bulunmuştur. Bu hücrelerden salınan osteonektin, OPN, paratiroid hormon (PTH), BMP-2, MGP gibi proteinlerin hem aterosklerotik plaklarda hem de medial kalsifikasyon alanlarında direkt veya indirekt olarak rol aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca dolaşımda ve VK alanlarında osteoblast benzeri hücreler ile tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) pozitif osteoklast benzeri hücrelerin bulunması patolojik vasküler kalsifikasyon oluşum süreci ile kemik metabolizması arasındaki sıkı ilişkiyi açığa çıkarmaktadır (22).

Vasküler kalsifikasyon patogenezinde, damar duvarında elastin degradasyonu ve inhibitör ve aktivatör proteinlerin rol oynadığı açıklık kazanmıştır (23). Aktivatörlerden, kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ve nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve inhibitörlerden MGP, BMP-7, OPG, fetuin-A, OPN karşılıklı kompleks mekanizmalarla vasküler kalsifikasyon sürecini düzenlemektedirler (24-25).

İleri glikasyon ürünleri (AGE) varlığı da, vasküler kalsifikasyon ile ilişkilendirilmiştir. AGE'ler, kollajen ve elastine kolayca bağlanmaktadır. Üremik toksinler, nitrik oksit (NO) sentezinde de bozulmaya yol açmaktadır. KBH'da inflamasyona bağlı CRP artışı ve düşük serum albumin düzeyleri kalsifikasyon skorlarıyla pozitif olarak ilişkilidir. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışı, alkalen fosfataz aktivitesini ve matriks mineralizasyonunu artırarak vasküler kalsifikasyona katkıda bulunur.

Hiperfosfatemi, KBH ve diyaliz hastalarında VK prevalansı ve progresyonu ile ilişkilidir

(26, 27). Fosfor, vasküler düz kas hücresinde apoptozis ve osteokondrojenik farklılaşmayı uyarmakta, endotel disfonksiyonu ve intimal kalsifikasyona yol açmaktadır (28, 29). Serum fosfor düzeyleri, KBH'da mortalite ile anlamlı derecede ilişkilidir. Fosfor dengesinin sağlanmasında, bilinen bileşenler olan PTH ve 1,25-dihidroksi vitamin D'nin yanı sıra fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve Klotho'nun da rolü bulunmaktadır (30). FGF-23'ün hem yüksekliğinin hem de düşüklüğünün ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunduğu çalışmalar vardır. Klotho, FGF-23'ün reseptöre duyarlılığını arttırmaktadır. Bu ikili idrar fosfor atılımını artırır ve  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini baskılar. Klotho'nun artmış ekspresyonunun aortik kalsifikasyonu etkili bir şekilde azalttığı ve kardiyovasküler koruma ile ilişkisi gösterilmiştir. (11). KBH'da FGF-23 düzeyleri, fosfat konsantrasyonundan bağımsız olarak mortalite ile kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (31). Ayrıca, sol ventrikül hipertrofisi, endotel fonksiyonu ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülmektedir (32). Renal transplant alıcılarında yapılan bir çalışmada, steroid tedavisi ve dirençli hiperparatiroidi nedeniyle artış gösteren FGF-23 düzeylerinin, bağımsız olarak mortalite riski ve greft kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Bahsedilen faktörlerin önemli etkilerine rağmen bazı hastalarda VK nadiren gelişmekte veya görülmemektedir. Renal transplant alıcılarında yapılan bir çalışmada, başlangıçta VK'sı bulunmayan 97 hastanın % 65'inde ilk üç yıl içinde kalsifikasyon gelişmemiştir (34). Bu tip hastalar için kesin bir açıklama yoktur. Ancak bu tür hastaların genetik olarak korunabileceğini veya yüksek miktarda kalsifikasyon inhibitörlerine sahip olabileceği veya her ikisinin de olabileceği düşünülmektedir.

### **Vasküler Kalsifikasyon İnhibitör ve Aktivatörleri**

#### **Fetuin-A ( $\alpha$ 2-Heremans Schmid Glikoprotein)**

Fetuin-A; molekül ağırlığı 60 kDa olan ve hepatositlerde sentezlenen bir glikoproteinidir. Serum konsantrasyonu 0.4-1.0 g/L

arasında olup, protein elektroforezinde  $\alpha$  2 bandında yer alır. Serum Fetuin-A düzeyleri, normal insan plazmasının kalsifikasyon inhibisyonu kapasitesinin yaklaşık % 50'sinden sorumludur, bu nedenle önemli bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür ve yüksek değerlerin kalsifikasyon için koruyucu olması beklenir (35). Fetuin-A; plazmada bulunan, apatit kristallerinin yapımını ve stabilizasyonunu engelleyerek kalsifikasyonu önleyen bir moleküldür. Fetuin-A ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. BMP-2'nin antagonisti olarak hareket eder. İnflamasyondan albumin gibi etkilenen negatif bir akut faz reaktanıdır. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan KBH hastalarında, serum fetuin-A düzeylerinin çok düşük olduğu gözlenmiştir (22). 141 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, serum fetuin-A düzeyleri ile aortik kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Serum fetuin-A düzeyi diyaliz hastaları için mortalite belirleyicilerinden birisidir. Renal transplant alıcılarında yapılan benzer çalışmalarda da, düşük serum Fetuin-A düzeyleri inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Maréchal ve ark. düşük fetuin-A düzeylerinin VK ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve renal transplant alıcılarında kardiyovasküler olaylar ve ölümler için yüksek risk oluşturduğunu bildirmişlerdir (8).

#### **Matriks Gla Proteini (MGP)**

Arter kalsifikasyonu ile ilgili proteinlerden matriks Gla proteini (MGP) geniş bir doku dağılımına sahip önemli bir hücre dışı matriks proteindir. En çok akciğer ve kalpte sentezlenmekle beraber kemik ve böbreklerde de sentezi yapılmaktadır. Sahip olduğu glutamik asit birimlerinin 5 tanesi sentez sonrası vitamin K ve bikarbonat iyonlarını gerektiren bir reaksiyonla gama karboksilasyona uğrayarak gama karboksi glutamik asite dönüşür. Bu Gla birimleri kalsiyum, fosfat, hidroksiapatit kristalleri için yüksek bağlanma bölgesi oluşturur. MGP, arterial kalsifikasyonun önlenmesindeki koruyucu mekanizmaya katılan proteinlerden biridir. Normalde kalsifiye olmayan vasküler düz kas hücreleri ve kondrositler gibi hücrelerde MGP

eksikliğinde şiddetli kalsifikasyonun gözlenmesi MGP'nin doku kalsifikasyonunu önleyici bir makromolekül olduğunu göstermektedir. MGP ayrıca prominerizasyon faktörü olan kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2)'nin aktivitesini inhibe eder.

MGP genindeki polimorfizmlerin de hemodiyaliz hastalarında VK gelişimi ve ilerlemesini etkilediği bildirilmiştir. K vitamini düzeylerinin; yetersiz alım veya vitamin K antagonistleri kullanımı nedeniyle düşmesi, yüksek ankarboksile MGP (ucMGP) artışına neden olur ve tüm popülasyonlarda VK ile ilişkilidir. K vitamini açısından zengin beslenmenin sağlıklı damar duvarı ile korelasyonu bilinmektedir. Warfarin gibi Vitamin K antagonisti olan antikoagulanlar, MGP'de gama karboksilasyonu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu artırır. Warfarinin bu etkisi hem KBH'da hem de renal transplantasyon alıcılarında gösterilmiştir (36). Yüksek dozda Vitamin D, in vivo ortamda vasküler kalsifikasyona neden olurken, fizyolojik düzeylerde vasküler düz kas hücresinde MGP ekspresyonunu artırmaktadır (5).

### **Kemik Morfogenetik Proteinler (BMP)**

Kemik morfogenetik proteinler, TGF- $\beta$  ailesinde yer alan ve kemik oluşumunda rol alan önemli anabolik proteinlerdir (37). Embriyogenez sırasında dikkat çekici rollere sahiptirler. Ayrıca yetişkinlerde kemik ve diğer dokuların gelişim ve onarımında kullanılırlar. KBH'daki vasküler kalsifikasyon kemik oluşumuna benzer bir süreçte meydana geldiği için patogenezinde BMP'lerin rolü olduğu düşünülmektedir. BMP-2 ve BMP-7, vasküler kalsifikasyonda olası rolleri olan en önemli türlerdir. Her ikisi de kemik gelişiminde ve kemik gelişiminde geniş bir doku diziliminin geliştirilmesinde önem taşır. Kemik oluşumunda BMP-2 ve BMP-7, mezenkimal kök hücrelerdeki kritik transkripsiyon faktörlerinin (Runx2 ve Osterix) ekspresyonunu indükleyerek onları osteoblast farklılaşmasına yönlendirir (38-41).

Yapılan çalışmalarda BMP-2'nin vasküler kalsifikasyon için güçlü bir temel nedensel faktör olduğu, BMP-7'nin ise kalsifikasyonu

inhibe ettiği bildirilmiştir. Vasküler kalsifikasyonda BMP-2'nin rolü, bir kalsifikasyon inhibitörü olan MGP'nin etkileri ile düzenlenir (42,43).

### **Osteoprotegerin ( OPG )**

OPG, tümör nekrotizan faktör reseptör (TNFR) ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir ve osteoklast oluşumunu inhibe eder (44). OPG'nin damarlar üzerindeki etkisi; reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) ve TNF-ilişkili apoptoz uyarıcı ligand (TRAIL) ile ilişkisinin yanı sıra osteojenik, inflamatuvar ve apoptotik yanıtın düzenlenmesinde de rol oynaması nedeniyle çok kompleksdir. OPG osteoblastlar dışında, kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik sistem tarafından sentezlenir. Salınımı 17- $\beta$  östradiol, PTH, glukokortikoidler gibi hormonlar, TGF- $\alpha$  ve Interlökin-18 gibi sitokinler ve siklosporin gibi ilaçlar tarafından düzenlenir. OPG ve RANKL, kendileri için uygun reseptör olan, reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) için yarışmaktadır. OPG hem damar duvarında hem de dolaşımında çözünür olarak bulunabilir ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK molekülüne bağlanarak RANKL-RANK etkileşimini inhibe ederek osteoklastogenezini önleyebilmektedir. Bunlara ek olarak OPG, TNF aracılı apoptoz indükleyen ligand (TRAIL) üzerinden apoptozu inhibe edebilmektedir (22,45). Normal damar duvarında OPG düzenli olarak salgılanırken RANKL-RANK genellikle saptanamaz. Buna karşılık hem OPG hem de RANK ve RANKL intimal aterosklerotik kalsifiye plaklarda tespit edilebilmiştir (46, 47). Koroner arter hastalığı ve koroner arter kalsifikasyonu bulunan kimselerde OPG düzeyinin yüksek olduğu ve bu miktarın kalsifikasyon düzeyi ile korelasyon gösterdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (48, 49).

Hemodiyaliz hastalarında (50) ve renal transplant alıcılarında (51) yapılan çalışmalarda, yüksek OPG düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve KVH ile ilişkili olduğu ve prediktif bir belirteç olduğu bildirilmektedir. Ancak OPG'nin kalsifikasyondan sorumlu

aktif osteoblast benzeri hücreler tarafından eş zamanlı olarak damar duvarlarında sentezlenmesinin de OPG düzeylerindeki artışa katkıda bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Osteopontin (OPN)**

Bir makrofaj kemotaktik molekül olan osteopontin; kemik yeniden şekillenmesinde, kronik inflamasyonda ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda rol alan, kalsiyum bağlayıcı ve asidik bir fosfoproteindir. Osteopontin, monosit ve makrofaj hücrelerinden daha az olarak da endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden salınarak kalsiyum iyonlarını yüksek afinite ile bağlar. Kalsifiye dokuda kemik hücre adezyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve matris mineralizasyonunu kontrol ederek kemik mineralizasyonu ve yeniden yapımında düzenleyici rol oynar. Aterosklerotik dokularda, kalsifiye prostetik kalp kapaklarında, VK'ü olan KBH hastalarının vasküler düz kas hücrelerinde osteopontin birikimi immunhistokimyasal olarak gösterilmiştir (5).

### **Osteokalsin**

Yüksek kemik döngüsünün bir belirteçidir ve dolayısıyla hem kemik mineralizasyonunda hem de vasküler kalsifikasyonda kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir. İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri, kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapacağı olan hastalarda, kalsifikasyon olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

### **Paratiroid hormon related peptid (PTHrP)**

PTH reseptörünü aktive ederek hiperkalsemiye neden olan PTH'a benzeri bir peptittir. Üremide volüm yükü ve hipertansiyona bağlı olarak düzeyi artar. PTHrP ekspresyonunun kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ve alkalen fosfatı düşürerek kalsifikasyonu azalttığı bildirilmektedir. Kalsitriol ise PTHrP ekspresyonunu direkt olarak inhibe edip, VSMC'de vasküler kalsifikasyonu kolaylaştırır.

### **Pirofosfat (PPi)**

Ekstrasellüler pirofosfat, damar duvarında hidroksi apatit çekirdeği oluşumunu ve

kalsiyum çökmesini engeller, aynı zamanda VSMC'nin osteojenik hücreye dönüşümünün güçlü bir endojen inhibitörüdür. Böylece vasküler kalsifikasyonu da etkin bir şekilde engeller. Hemodiyaliz hastalarında standart hemodiyaliz sonrası plazma PPi düzeylerinin yaklaşık %30 azaldığı ve aortik kalsifikasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Pirofosfat, ATP'nin ekto-nükleotid pirofosfataz fosfodiesteraz enzimiyle hidrolizinden oluşmaktadır. Bu enzimle ilgili mutasyonda "idiyopatik infantil arteriyel kalsifikasyon" isimli bir sendromun ortaya çıkması, pirofosfatın, vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (52).

### **Alkalen Fosfat (ALP)**

Geçmişte alkalen fosfat enziminin, kalsifikasyonda aktivatör etkili lokal inorganik fosfatı artırıp inhibitör etkili pirofosfatı azaltarak etki gösterdiği düşünülmekteydi. Son veriler ALP'nin kalsifikasyonda başlıca rolünün, pirofosfatın inhibitör etkisini engellemek olduğunu desteklemektedir.

### **D Vitamininin Vasküler Kalsifikasyondaki Rolü**

Hayvanlarda oluşturulan KBH modellerinde, farmakolojik dozlarda uygulanan D vitamininin arteriyel kalsifikasyona neden olduğu gösterilmiştir. D vitamini veya türevlerinin yüksek dozları; serum kalsiyum-fosfat düzeylerinde artışa, Fetuin A- mineral komplekslerinin oluşumuna dolayısıyla Fetuin A düzeylerinde azalmaya sebep olarak vasküler kalsifikasyonu, bununla birlikte vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümünü indükler (53-57).

KBH'lı erişkin hastalarda, vasküler kalsifikasyonun şiddeti ve ilerlemesi ile dolaşımdaki 25(OH)D düzeyleri ilişkili bulunmuştur. Farklı bir çalışmada ise serum 25(OH)D ve 1,25(OH)2D konsantrasyonları ile arteriyel kalsifikasyon arasında bir ilişki saptanmamış ancak her iki vitamin ile aortik nabız dalga hızı arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (58). Barreto ve ark. ise KBH'nın farklı evrelerinde serum 25(OH)D düzeyleri ile aortik kalsifikasyon veya sertlik arasında bir ilişki

bulamamıştır (59). KBH'lı çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda vitamin D sterollerinin uzun süreli verilmesinin vasküler kalsifikasyona neden olduğu bulunmuştur (60, 61). Bununla birlikte VK prevalansı, kalsitriol ile tedavi edilen çocuklarda, vitamin D2 ve D3 ile tedavi edilenlerden daha yüksektir (61). KBH'lı hayvanlarda yapılan deneylerde de yüksek miktarlardaki farklı D vitamini türevlerinin aynı düzeyde kalsifikasyon oluşturma kapasitesine sahip olmadığı görülmüştür.

Mevcut veriler, D vitamininin hem aşırı dozlarının hem de eksikliğinin vasküler kalsifikasyona yol açabileceğini göstermektedir (62-64). Büyük kapsamlı, gözlemsel çalışmalar, D vitamininin serum kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon seviyelerinden bağımsız olarak, muhtemelen damar ve kalp miyositlerindeki D vitamini reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle, KBH'lı hastaların mortalitesi üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (64). Bununla beraber, klinik çalışmalar, vasküler fonksiyonu optimize edebilen D vitamini düzeylerinin dar bir aralığa sahip olduğunu, bu aralığın altında ve üstünde yer alan düzeylerin KVH riskini artıracakını desteklemektedir (65).

Vasküler kalsifikasyon gelişimindeki fizyopatolojik döngü, sistemik ve lokal etkili aktivatör ve inhibitör faktörleri içermekte olup, yeni tedavi stratejileri bu yönde ilerletilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, Tsampalieros A, Zimmerman DL. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2014; 3:64.
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011; 11(10):2093-2109.
3. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:38-42.
4. Knoll G, Muirhead N, Trpeski L, Zhu N, Badovinac K. Patient survival following renal transplant failure in Canada. *Am J Transplant* 2005; 5(7):1719-1724.

5. Mutluay R, Değer SM, Derici U. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vasküler Kalsifikasyon ve Kalsifikasyon İnhibitörleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):323-32.
6. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al: Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 213-220.
7. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft renal function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation* 2011; 91: 225-230.
8. Marechal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P, et al: Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 258-269.
9. Metry G, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Yilmaz MI, Bárány P, et al: Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 804-811.
10. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al: Abdominal aortic calcification in dialysis patients: Results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 4009-15.
11. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117-24.
12. Derici U, Nahas ME. Vascular Calcifications in Uremia: Old Concepts and New Insights. *Seminars in Dialysis-Vol 19, No 1, 2006. p.60-68.*
13. Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Semin Nephrol* 2004; 24:401-402.
14. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731-40.
15. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA, Quan KK, et al: Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int* 2009; 75:1297-307.
16. Türkmen K, Tonbul HZ. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2010; 19:2, 82-87.
17. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease, *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1453-1464.
18. Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H, Nishizawa Y. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: Roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res* 2002; 91:9-16.



19. Tintut Y, Patel J, Territo M, Saini T, Parhami F, Demer LL. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation* 2002; 105: 650-655.
20. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000; 102:2636-2642.
21. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87:1055-62.
22. Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: A bench to bedside view. *Current Molecular Medicine* 2006; 6: 515-524.
23. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 2005; 97:105-14.
24. Rennenberg RJ, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehouwer CD. Arterial calcifications. *J Cell Mol Med* 2010; 14:2203-10.
25. Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, Handy DE, White K, Annis S, et al: Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e003905.
26. Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. PTH, FGF23, and calcium: it takes three to tango? *Kidney Int* 2011; 80:1377.
27. Singh RJ, Kumar R. Fibroblast growth factor 23 concentrations in humoral hypercalcemia of malignancy and hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:826-9.
28. Tebben PJ, Kalli KR, Cliby WA, Hartmann LC, Grande JP, Singh RJ, Kumar R. Elevated fibroblast growth factor 23 in women with malignant ovarian tumors. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:745-51.
29. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2332-7.
30. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 Oct;82(7):737-47.
31. Takeda Y, Komaba H, Goto S, Fujii H, Umezumi M, Hasegawa H, et al. Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;33:421-6.
32. Imel EA, Peacock M, Gray AK, Padgett LR, Hui SL, Econs MJ. Iron Modifies Plasma FGF23 Differently in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets and Healthy Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3541-9.
33. Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, et al: Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012 May;27(5):1132-41.
34. Seyahi N, Cebi D, Altıparmak MR, Akman C, Ataman R, Pekmezci S, Serdengeçti K. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2101-2107.
35. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, Valentini C, Baraldi O, Scolari MP, Stefoni S. Importance of Vascular Calcification in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2014; 39:418-426.
36. Boxma PJ, Van der Berge E, Geleijnse JM, Laverman GD, Schurgers LJ, Vermeer C, et al: Vitamin K intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein in kidney transplant recipients. *PLoS One* 2012; 7:e47991.
37. Massague J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14:627-644.
38. Spinella-Jaegle S, Roman-Roman S, Faucheu C, Dunn FW, Kawai S, Gallea S, Stiot V, Blanchet AM, Courtois B, Baron R, Rawadi G. Opposite effects of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta 1 on osteoblast differentiation. *Bone* 2001; 29:323-330.
39. Lee MH, Kim YJ, Kim HJ, Park HD, Kang AR, Kyung HM, Sung JH, Wozney JM, Kim HJ, Ryoo HM. BMP-2-induced Runx2 expression is mediated by Dlx5, and TGF-1 opposes the BMP-2-induced osteoblast differentiation by suppression of Dlx5 expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 34387-34394.
40. Chaudhary LR, Hofmeister AM, Hruska KA. Differential growth factor control of bone formation through osteoprogenitor differentiation. *Bone* 2004; 34:402-411.
41. Lee MH, Kwon TG, Park HS, Wozney JM, Ryoo HM. BMP-2-induced Osterix expression is mediated by Dlx5 but is independent of Runx2. *Biochem Biophys Res Com* 2003; 309:689-694.
42. Zebboudj AF, Shin V, Bostrom K. Matrix GLA protein and BMP-2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells. *J Cell Biochem* 2003; 90: 756-765.
43. Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 2001; 276:14044-14052.
44. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19.
45. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 204:321-9.
46. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1998-2003.
47. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192:463-474.

48. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 106:1192-4.
49. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:303-9.
50. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al: Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 262-270.
51. Svensson M, Dahle DO, Mjoen G, Weihrauch G, Scharnagl H, Dobnig H, et al: Osteoprotegerin as a predictor of renal and cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2571-2575.
52. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98:905-12.
53. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3): 484-490.
54. Al-Aly Z, Shao JS, Lai CF, Huang E, Cai J, Behrmann A, et al. Aortic Msx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF-alpha-dependent signals in diabetic Ldlr-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(12): 2589- 2596.
55. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 73(3): 300-307.
56. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8): 1509-1519.
57. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Caudrillier A, Phan O, Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE-/-) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 55-62.
58. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2): 613-620.
59. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al: Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6): 1128-1135.
60. Briese S, Wiesner S, Will JC, Lembcke A, Opgenrhein B, Nissel R, et al: Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1906-1914.
61. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38(5): 931-936.
62. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1): 41-46.
63. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al: Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation* 1997; 96(6): 1755-1760.
64. Rodriguez M, Martinez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Muñoz-Castañeda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34(4): 261-268.
65. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and Osteogenic Differentiation in the Artery Wall. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1542- 1547.

---

**Yazışma adresi:**

Halide AKBAŞ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya  
Anabilim Dalı Antalya, TÜRKİYE  
E-mail: halideakbas@akdeniz.edu.tr

---