



Ürenin damar toksisitesi, kronik böbrek yetmezliğine bağlı kalp ve damar hastalıklarının patogeneğinde yeni bir “eski oyuncu”

Vascular toxicity of urea, a new “old player” in the pathogenesis of chronic renal failure induced cardiovascular diseases

Ida Giardino¹, Maria D’Apolito², Michael Brownlee³, Angela Bruna Maffione⁴, Anna Laura Colia⁴, Michele Sacco², Pietro Ferrara⁵, Massimo Pettoello-Mantovani^{2,6}

¹Foggia Üniversitesi, Klinik ve Deneysel Tıp Anabilim Dalı, Tıp Laboratuvarı Araştırma Merkezi, Foggia, İtalya

²Foggia Üniversitesi, Tıbbi ve Cerrahi Bilimler Anabilim Dalı, Pediatrik Araştırma Merkezi, Foggia, İtalya

³Albert Einstein Tıp Koleji, Diyabet Araştırma Merkezi ve İç Hastalıkları ve Patoloji Bilim Dalları, Bronx, New York, ABD

⁴Foggia Üniversitesi, Klinik ve Deneysel Tıp Bilim Dalı, Foggia, İtalya

⁵Biyomedikal Üniversitesi Tıp Okulu Kampüsü, Roma İtalya

⁶Avrupa Pediatri Derneği /Ulusal Pediatri Dernekleri ve Toplulukları Birliği (EPA/UNEPSA), Berlin, Almanya

Cite this article as: Giardino I, D’Apolito M, Brownlee M, et al. Vascular toxicity of urea, a new “old player” in the pathogenesis of chronic renal failure induced cardiovascular diseases. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 187-93.

Öz

Çocuklarda kronik böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalığına yol açabilen geri dönüşümsüz bir süreçtir. Diyaliz alan son dönem böbrek hastası çocuklarda ölüm oranı son on yıl içinde dramatik olarak artmıştır ve genel çocuk nüfusu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksektir. Ayrıca, çocukluk çağında son dönem böbrek hastalığı gelişmiş olan diyaliz ve nakil hastaları, yaş/ırk açısından benzer topluluklara göre çok daha kısa yaşama sahiptir.

Farklı çalışmalar, kalp ve damar hastalığının, son dönem böbrek hastalığı olan çocuklarda ve çocuklukta başlayan kronik böbrek hastalığı olan erişkinlerde, en önde gelen ölüm nedeni olduğunu ve kronik böbrek hastalığı olan çocukların kalp ve damar hastalığı gelişmesi açısından en yüksek risk grubunda olduğunu göstermektedir.

Karaciğerde amino asitler ve diğer azotlu metabolitlerin yıkımı sırasında oluşan üre, normalde böbrekler tarafından idrara üretildiği kadar hızlı bir şekilde atılır. Böbrek işlevi bozulduğunda, kan üre yoğunluğu giderek artacaktır. Uzun bir süre, ürenin toksisitesinin ihmal edilebilir olduğu kabul edilmiştir. Ancak, plazma üresinin, kronik böbrek yetmezliği ile hızlandırılmış bir damar sertliği modelinde, aort plağı alanının tek önemli öngörücüsü olması, kronik diyaliz uygulanan hastalarda saptanan yüksek üre düzeylerinin, bu hasta grubunda, damar sertliğinin hızlanmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, böbrek yetmezliğinde hızlanan kalp ve damar hastalıklarının patogeneğinde, ürenin oynadığı role yeni bir ışık tutmaktır.

Anahtar Sözcükler: Aterogenez, damar sertliği, damar toksisitesi, kalp ve damar hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, üre

Abstract

Chronic kidney disease in children is an irreversible process that may lead to end-stage renal disease. The mortality rate in children with end-stage renal disease who receive dialysis increased dramatically in the last decade, and it is significantly higher compared with the general pediatric population. Furthermore, dialysis and transplant patients, who have developed end-stage renal disease during childhood, live respectively far less as compared with age/race-matched populations.

Different reports show that cardiovascular disease is the leading cause of death in children with end-stage renal disease and in adults with childhood-onset chronic kidney disease, and that children with chronic kidney disease are in the highest risk group for the development of cardiovascular disease.

Urea, which is generated in the liver during catabolism of amino acids and other nitrogenous metabolites, is normally excreted into the urine by the kidneys as rapidly as it is produced. When renal function is impaired, increasing concentrations of blood urea will steadily accumulate. For a long time, urea has been considered to have negligible toxicity. However, the finding that plasma urea is the only significant predictor of aortic plaque area fraction in an animal model of chronic renal failure-accelerated atherosclerosis, suggests that the high levels of urea found in chronic dialysis patients might play an important role in accelerated atherosclerosis in this group of patients. The aim of this review was to provide novel insights into the role played by urea in the pathogenesis of accelerated cardiovascular disease in renal failure.

Keywords: Atherogenesis, atherosclerosis, cardiovascular disease, chronic renal failure, urea, vascular toxicity

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ida Giardino E-posta / E-mail: ida.giardino@unifg.it

Geliş Tarihi / Received: 02.10.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 03.11.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.6314

Giriş

Çocuklarda kronik böbrek hastalığı (KBH) son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açabilen geri dönüşümsüz bir süreçtir. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların önemli bir kısmı 20 yaşına geldiğinde, kronik böbrek yetmezliğine (KBY) girecektir (1). Dizinde KBH'nin yaygınlığı bir milyon çocuk başına 15-74,7 olgu olarak bildirilmesine rağmen, çocukluk yaş grubunda yaşam beklentisinin anlamlı derecede azalmasında önemli bir etkiye sahiptir (2).

Son dönem böbrek hastalığı olan ve diyaliz uygulanan olan çocuklarda ölüm oranı, son on yılda dramatik bir şekilde artmıştır ve genel çocuk nüfusuna göre en az 30 kat daha yüksek olduğu hesaplanmıştır (3). Ayrıca, çocukluk döneminde SDBH gelişmiş olan diyaliz ve nakil hastaları, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaş ve ırk açısından eşleştirilmiş bir toplulukla karşılaştırıldığında, sırası ile 40-50 yıl ve 20-25 yıl daha az yaşamışlardır (3).

Farklı uluslararası kayıtlardan gelen bildirimler, hem SDBH olan çocuklarda, hem de çocuklukta başlayan KBH olan erişkinlerde, önde gelen ölüm nedeninin kalp ve damar hastalığı (KDH) olduğunu göstermektedir (4). Aslında, KBH'nin erişkin hastalarda, genel nüfusa göre KDH riskini 30 kata kadar artırdığı (5) ve ırk, cinsiyet ve diyabet varlığı açısından sınıflandırma yapıldıktan sonra KDH riskinin 10-20 kat daha yüksek kaldığı (5) iyi bilinmektedir. Amerikan Kalp Birliği, KBH olan çocukları; homozigot ailesel hiperkolesterolemi, tip 1 şeker hastalığı, kalp nakli ya da Kawasaki hastalığına bağlı koroner anevrizmaları olan kişilerle birlikte KDH gelişmesi açısından en yüksek risk grubunda sınıflandırmıştır (6).

Erişkin hastalarda olduğu gibi, KBH olan çocuklar hızlanmış bir damar sertliği sergilerler ve bu hasta grubunda, karotis arterin intima-media kalınlığında artma ve karotis arter duvar sertliği gibi damar sertliğinin erken göstergeleri sık olarak bulunur (4).

Klinik

Kronik böbrek hastalarında KDH'nin geleneksel (yüksek tansiyon, dislipidemi, anormal glukoz metabolizması ve şişmanlık) ve KBH ile ilişkili kalp ve damar hastalığı risk etmenleri (KDHRE) (artmış kalsiyum-fosfor yapımı, hiperparatiroidizm ve anemi) bir arada bulunur (5). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, KDH açısından geleneksel risk etmenleri daha fazla bulunmasına rağmen (4), bu hastalardaki artmış damar sertliği, KDH ve ölüm riskinden tam olarak sorumlu değildir. Bu hastalarda, hızlanmış damar sertliğinin patogenezinde artan mik-

tarda kanıtlar geleneksel olmayan KDHRE'nin büyük rolünü desteklemektedir (7). Azalmış böbrek atılımı nedeni ile çeşitli küçük moleküllerin kanda biriktiği üremi, KBY olan hastalarda gözlenen damar değişikliklerinin patogenezinde rol oynayan geleneksel olmayan bir KDHRE olarak kabul edilmiştir (8).

Geleneksel olarak, “üremi” terimi, KBY olan hastalarda artmış üre yoğunluklarını göstermektedir. Küçük, suda çözünebilir bir molekül olan üre, karaciğerde amino asitlerin ve diğer azotlu metabolitlerin yıkımı sırasında oluşur ve normalde böbrekler tarafından idrara üretildiği gibi hızlı bir şekilde atılır. Böbrek işlevi bozulduğunda, kan üre yoğunluğu giderek artar. Bu nedenle, üre böbrek işlevinin, protein alımının ve diyaliz yeterliliğinin göstergesi olarak kullanılmıştır (9).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların kanında üre yoğunluğunun yüksek olduğu bilinmesine rağmen, uzun bir süre ürenin toksisitesinin ihmal edilebilir olduğu kabul edilmiştir, çünkü üre yoğunluğundaki kısa süreli artışların, akut organ işlevi ya da akut klinik üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (9). Bin dokuz yüz yetmiş ikide, Johnson ve ark. (10), çok ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda, 50 nM'den düşük kan üre yoğunluklarının (kan üre nitrojeni 140 mg/dl), diyaliz sıvısına üre eklenerek kan üre yoğunluğu korunduğu zaman, iyi tolere edildiğini saptamışlardır ve 30 yıl sonra Hemodiyaliz (HEMO) çalışması, üre azalma hızını %66'dan %75'e çıkarmanın, diyaliz dozu artırılan hastalarda sağkalımı değiştirmedeğini göstermiştir (11). Ancak, ürenin masum bir seyirci olduğu görüşü, son zamanlarda, bazı yeni gözlemlerle sorgulanmıştır.

Araştırma Etkileri

Plazma üresinin, KBY ile hızlanmış damar sertliği oluşturulan hayvan modelinde aort plağı alanının tek önemli öngörücüsü olduğu bulgusu (12), kronik diyaliz hastalarında yüksek üre düzeylerinin, hızlanmış damar sertliğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde biriken toksinler ve diğer etmenler olmaksızın, yüksek yağ içeren diyetle beslenen üremik olmayan ApoE/farelerde, ürenin ağızdan verilmesinin, damar sertliğini hızlandırması bu hipotezi desteklemiştir (13). Ayrıca, yakın zamanda elde edilen veriler, üre gibi üremik toksinlerin uzaklaştırılmasını artıran günlük diyaliz uygulanan hastalarda sağkalımın, daha düşük sıklıkla diyaliz uygulanan hastalara göre 2-3 kat daha uzun olduğunu göstermiştir ve bazı yeni *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, ürenin olası damar toksisitesine işaret etmiştir (14).

Bu derlemenin amacı, böbrek yetmezliğinde hızlanmış KDH'nin patogenezinin, ürenin oynadığı rol açısından yeni bir ışık tutmaktır.

Ürenin endotel işlevleri üzerindeki etkileri

Çeşitli KDHRE'nin neden olduğu endotel hasarı, damar sertliğinin gelişmesinde ilk basamaktır (15). Üremik hastalarda, hastalığın erken dönemlerinde endotel işlev bozukluğu tanımlanmıştır (7) ve endotel işlev bozukluğunun, daha sonraki kalp ve damar olaylarının en iyi öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (15). Güncel veriler, kronik olarak diyaliz alan, böbrek yetmezliği olan çocuklarda ve böbrek naklinden sonra, endotel işlev bozukluğunun erken dönemde ortaya çıktığını ve bunu arterlerin media tabakasındaki kalsifikasyonun izlediğini düşündürmektedir (16). Bu kalsifikasyon, arterlerin duvarlarının sertleşmesine ve daha sonra sol ventrikül hipertrofisine neden olur (4, 16). Ayrıca, kronik böbrek hastalarında endotel işlev bozukluğu; C-reaktif protein, interlökin (IL)-6, IL-1 β , tümör nekroz faktör (TNF)- α ve fibrinojen gibi enflamatuar belirteçlerin yüksek serum düzeyleri ile ilişkili görünmektedir (17). Bu koşullarda, etkinleştirilmiş endotel içine monosit infiltrasyonunu kolaylaştırmak üzere, monosit kemotaktik protein (MKP)-1 ve damar hücre yapışma molekülü (DHYM)-1 gibi hücre yapışma moleküllerinin düzeyleri artar (18).

D'Apolito ve ark. (19), KBY'nin erken döneminde gözlenen yoğunlukta ürenin, kültüre edilmiş birincil insan aort endotel hücrelerinde, endotel hücresi damar sertliği karşıtı enzimi olan prostaglandin I2 sentetazın etkinliğini azaltabildiğini göstermişlerdir (20). Prostaglandin I2 sentetaz etkinliğinde azalma, ana enflamatuar aracı NF κ B alt ünitesi p65'in mRNA ekspresyonunda (21) ve NF κ B etkinliğinde anlamlı bir artış ile ilişkili bulunmuştur (NF κ B özgün hedef genler DHYM-1, endoglin ve insan damar endotel büyüme inhibitörünün mRNA ekspresyonunda artışı ile gösterildiği üzere) (19). Ayrıca, üre, insan aort endotel hücrelerinde, damar sertliği gelişiminin erken döneminde eksprese edilen iki NF κ B-bağımlı pro-aterojenik endotel hücresi yüzey molekülü olan MKP-1 ve DHYM-1 protein düzeyini artırır (19). Bu nedenle, üre, KBY'de damar sertliği sürecini başlatan endotel etkinliğe neden olan etmenlerden biri olarak görünmektedir.

Üre toksisitesi ve endotelial öncü hücreler

Yeni endotelial çoğalma ve endotelial tamir mekanizmalarını uyararak (23) damar bütünlüğünün korunmasında anahtar bir rol oynayan (22) kemik iliği kaynaklı mononükleer hücreler olan endotelial öncül hücreler

(EÖH), hasarlanmış endotel hücrelerinin yerini alabilir. Bu nedenle, azalmış EÖH sayısı ve işlevi, damar gelişiminin bozulmasına ve damar sertliğinin ilerlemesine katkıda bulunabilir (24).

Koroner arter hastalığı riski taşıyan üremik olmayan hastalarda, dolaşan EÖH sayısı azalmıştır ve EÖH işlevi bozulmuştur (25). Üremi ve böbrek işlevinde bozulma durumunda, EÖH'nin sayısı ve işlevi azalır ve bu da, bu hastalarda artmış hastalık ve ölüm oranına katkıda bulunabilir (26). Aslında, KBY olan hastalarda, yaşlanan EÖH'nin oranı ile KDH gelişme riski arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Hemodiyaliz yapılan çocuklarda da EÖH sayısında bir azalma gözlenir (27). Kısa bir süre önce, ürenin, endotelial hasarı uyarmasına ek olarak EÖH üzerinde de toksik etkisi olduğunu ve EÖH işlev bozukluğuna neden olduğunu bildirdik (28). Üre, böbrek yetmezliğinin çok erken döneminde görülen düzeyde, endotelial hücre koloni oluşturu birimleri (EHKOB) oluşturmak ve CD31 ve damar endotelial büyüme faktörü reseptör 2-pozitif hücrelere farklılaşmak üzere sağlıklı bir vericiden elde edilen EÖH'nin işlevini bozmuştur (29). Çok sayıda çalışma, EÖH'nin EHKOB oluşturma kapasitesinde azalmayı, KDH ile birlikte EÖH'nin işlev bozukluğunun bir göstergesi olarak kullanmıştır (29). Ayrıca, üre, yaşlanmanın durmasını destekleyen, mikroçevreyi değiştiren ve inflamasyonu tetikleyen etmenlerin oluşumunu içeren yaşlanma ile ilişkili salgısal fenotip ile EÖH'de yaşlanmaya neden olur (30). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, EÖH sayılarında azalma ile birlikte EÖH yaşlanmasında hızlanma gösterilmiştir (31). Bu durumda, artmış üre yoğunluğu, KBY'de, endotelial tamir mekanizmalarını azaltarak damar sertliği sürecini hızlandırabilir.

Üre toksisitesi ve damar düz kas hücreleri

Damar düz kas hücreleri (DDKH), normal ya da farmakolojik uyarılara yanıt olarak daralma ve genişlemeden sorumlu olan damar media tabakası hücreleridir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, damar sertliği lezyonlarının patogenezinde DDKH'nin oynadığı rolü açıklığa kavuşturmuştur. Patolojik durumlarda, olgun damarlardaki hücreler, normal kasılma durumundan; yapay, proliferatif hücrelere ya da apoptotik ve yaşlanmış hücrelere dönüşebilir (32). Damar sertliği sürecinde, DDKH'nin çoğalması tamir edici etkisi nedeni ile yararlı olmasına rağmen, DDKH'nin ölümü ve yaşlanması damar sertliği ve plakların dayanıksızlığını kolaylaştırır.

Orta derecede üreminin, aort düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirdiği gösterilmiştir (33). Kısa bir süre önce, Trecherel ve ark. (34), ürenin, DDKH’de, Bcl-xL/Bcl-2-ilişkili ölümü kolaylaştırıcı (BİÖ) protein olan BCL2 ailesinin pro-apoptotik bir üyesinin ekspresyonunu uyarabildiğini göstermişlerdir. Üreye bağlı olarak BİÖ’nün aşırı ekspresyonu, üremisi olan hastalarda arter duvarında gözlenen artmış apoptozisten sorumlu olabilir. Aslında, BİÖ, örneğin okside olmuş kolesterolün oluşturduğu oksidatif stresin pro-apoptotik etkisine karşı hücreleri duyarlılaştırabilir (35).

İnsülin duyarlılığı ve salgılanması üzerine ürenin etkisi

İnsülin direncinin endotel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (36). İnsülin endotelden nitrik oksidin salınmasını uyararak damarın genişlemesine neden olur (37). İnsülin direnci durumları, endotel hücrelerinde, nitrik oksit üretimini ve aşırı endotelin salınımını azaltır (37). Normal glukoz toleransı olan üremik olmayan kişilerde, düşük yoğunluklu lipoprotein, trigliseridler, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve sistolik kan basıncı gibi bilinen risk etmenleri düzeltildikten sonra bile, insülin direnci KDH riskini belirgin şekilde artırır (38).

İnsülin direnci, SDBH’nin iyi bilinen bir özelliğidir ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda ölüm oranı, insülin direnci daha ciddi olanlarda daha yüksektir (39). Son dönem böbrek hastalığında var olan insülin direnci, KBH seyrinin çok erken döneminde (böbrek yetmezliğinin belirti vermeyen döneminde) başlıyor görünmektedir (40). Kronik böbrek hastalığında, insülin direncinin nedeni bilinmemesine rağmen, SDBH ile ilişkili bazı bozukluklar, insülin sinyalizasyonuna engel olabilir (41). Kronik böbrek yetmezliğinde görülen yoğunluktaki ürenin insülin direncine neden olabileceği gösterilmiştir. Aslında, normal hayvanlarda, üre infüzyonu, üremik farelerde gözlenen derecede insülin direncini ve insülin direncine bağlı olarak yükselmiş adipokin (retinol bağlayıcı protein 4 ve resistin) düzeylerini uyararak için yeterlidir (41).

3T3-L1 yağ hücrelerinin hastalıkla ilişkili yoğunluklarda üre ile işlem görmesi O bağlantılı N-asetilglukozamin (O-GlcNAc) aracılığı ile insülin sinyali veren moleküllerin değişimini artırır ve insülinle uyarılmış insülin reseptör maddesi (İRM), Akt fosforilasyonu ve glukoz taşınmasını artırır. Bu negatif sinyalizasyon değişiklikleri, doğrudan yağ dokusunda bulunan azalmış insülin duyarlılığı ve yüksek düzeylerde insülin direnci ile ilişkili sitokinler ile bağlantılıdır. (42).

Bazı çalışmalar, üremide var olan artmış insülin direncinin, sıklıkla insülin salgılanmasında bozukluk ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır (43). Koppe ve ark. (44), ürenin, pankreatik beta-hücre işlevini doğrudan da bozabileceğini ortaya koymuştur. Fare ve insan adacıklarının böbrek yetmezliğinin çok erken döneminde görülen üre yoğunluklarına maruz kalması, adacık proteini O-GlcNAsilasyonunu artırmıştır ve glikolizisin engellenmesine ve sonuçta bozulmuş insülin salgılanmasına neden olmuştur (44).

Benzer şekilde, üç hafta süre ile ağızdan üre uygulanan normal farelerde, insülin salgılanması bozulmuştur ve O-GlcNAsilasyonun inhibisyonu aracılığı ile düzelmiştir (44). Bu nedenle, KBY’de görüldüğü gibi artmış üre yoğunlukları, damar sertliği sürecini de hem insülin direncini artırarak, hem de insülin salgılanmasını bozarak hızlandırabilir.

Üre toksisitesi: etki mekanizması

Üre, toksik etkisini, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi aracılığı ile gösterir. Yüksek üre yoğunluklarının, damar düz kas hücreleri, böbrek tübül hücreleri, yağ hücreleri ve beta hücreleri gibi çeşitli hücrelerde hücre içi ROT oluşumunu artırdığı tanımlanmıştır (19, 28, 34, 42, 44). Hücre içi ROT düzeylerinin normalleşmesi, ürenin tanımlanan bütün bu etkilerini (endotelial hücre ve EÖH’nin işlev bozuklukları, EÖH yaşlanması, yağ hücrelerinde insülin direnci ve beta hücrelerinde bozulmuş insülin) önlemiştir (18, 28, 42, 44). Ayrıca, damardan üre verilen ya da ağızdan üre verilen normal farelerde, antioksidan molekülleri, insülin duyarlılığını düzeltebilir ve insülin salgılanmasını normalleştirir (42, 44). Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, oksidatif stres sık olarak bulunur ve oksidatif stresin azaltılmasının bir dizi yararlı etkisi vardır (45). İnsan kan ya da serumunda üre nitrojen normal aralığının 5-20 mg/dL ya da 1,8-7,1 mmol/L olduğunu göz önüne alarak, EÖH’de üre yoğunluğunda küçük bir artışın (10 nmol/L’e) ROT üretimini anlamlı derecede yükseltebildiğini gösterdik (28). Litre başına on nanomol üre yoğunluğu, KBY’nin çok erken döneminde gözlenen bir üre yoğunluğudur.

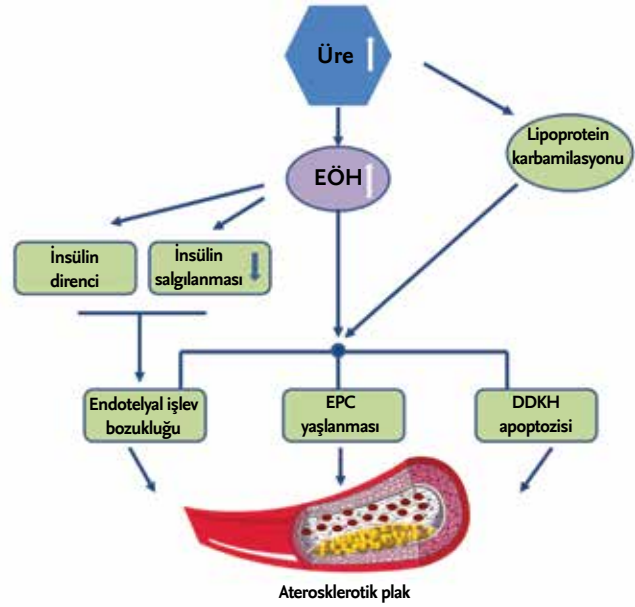
Hücredeki ROT, hem mitokondrial, hem de sitosolik mekanizmalar ile üretilebilir (46). Endotelial hücrelerde ve EÖH’de, ürenin, ROT üretimini, hem mitokondrial, hem de sitosolik ROT oluşturma mekanizmalarını uyararak artırdığı saptanmıştır. Her ikisinin inhibisyonu da, ürenin uyardığı ROT’un tamamen normale dönmesi ile sonuçlanmıştır (19, 28). Bu gözlemler, mitokondri ile NADPH oksidazlar (endotel hücrelerinde süperoksi-

din ana sitosolik kaynakları) arasında yeni ortaya çıkan çapraz karışma kavramı ile uyumludur (47). Bazı hücre tiplerinde mitokondriyal ROT'da artış NADPH oksidazları etkinleştirebilir ve NADPH oksidazların etkinleşmesi, mitokondriyal ROT üretimini artırabilir. Kronik böbrek yetmezliği gibi patolojik durumlarda, ROT düzeyi bir eşik değere ulaşılabilir ve bu eşik değerinde, ROT üretimine devam edilir.

Ürenin hücre içi ROT üretimini uyarma mekanizmaları araştırılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen yoğunlukta ürenin, hücre içi proteinlerin karbamilasyonunu artırabildiği bilinmektedir (9). Bu post-translasyonel değişiklik, ROT üretiminin düzenlenmesinde rol oynayan sitosolik, nükleer ve mitokondriyal proteinlerin işlevini değiştirebilir. İzosiyanik asitin serbest amino asitlerin α -amino gruplarına ya da proteinlerin N-terminusuna ve lizin residülerinin ϵ -amino gruplarına kovalan olarak bağlanması esnasında karbamilasyon gerçekleşir (9). İzosiyanik asit, sulu çözültide ürenin çözülmesinden kaynaklanan ve reaktif olmayan şekil olan siyanattan hızlı dönüşüm ile ortaya çıkar. Ayrıca, KBY olan hastaların serumunda artmış üre düzeyinin, lipoproteini karbamile edebileceği ve bunun da damar sertliği sürecini uyarabileceği gösterilmiştir. Karbamile olmuş düşük yoğunluklu lipoproteinler endotelial hücre işlev bozukluğunu uyarabilir ve karbamile olmuş yüksek yoğunluklu lipoproteinler kalp ve damarları koruyucu özelliklerini kaybederler (9, 48, 49). Bazı çalışmalar, KBY olan hastalarda, protein karbamilasyon düzeyleri ile damar sertliği ve ölüm oranı arasında doğrudan ilişki olduğunu göstermiştir (50).

Çıkarım

Özet olarak, KBY olan hastalarda uzun süre ihmal edilebilir toksisitesi olduğu düşünülmüş olan üre, artık böbrek işlevlerinin azalmasının masum bir sonucu olarak görülmemektedir. Son on yıl içinde yapılan bazı çalışmalar, ürenin, KBY olan hastalarda görülen damar sertliği sürecine katılabileceğini göstermiştir. Üre, hastalıkla ilişkili yoğunluklarda, endotelial işlev bozukluğunu, EÖH'nin yaşlanmasını ve DDKH'nin apoptozisinin duyarlılığında artışı uyarabilir; bunların her birisi damar sertliğinin ilerlemesinde rol oynamaktadır. Ayrıca, yüksek üre düzeyleri, insülin direncini uyarabilir ve pankreastan insülin salgılanmasını bozabilir (bunlar KBY olan hastalarda gözlenen KDH'ye katkıda bulunabilir) (Şekil 1). Son olarak, yüksek üre yoğunlukları, lipoproteinlerin karbamilasyonunu uyarabilir ve bu da damar sertliği sürecini teşvik edebilir. Üreye bağlı ROT'u doğrudan hedefleyen yeni



Şekil 1. Ürenin kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ateroskleroza hızlandığına gösteren mekanizma
DDKH: damar düz kas hücreleri; EÖH: endotel öncü hücreler; ROT: reaktif oksijen türleri

tedavi yöntemleri ile KBY'ye bağlı yüksek hastalık ve ölüm oranında azalma sağlanabilir, çünkü ürenin damar sertliğini uyarıcı etkileri, ROT üretimini uyarma kapasitesine bağlıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Tasarım - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Denetleme - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Kaynaklar - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Malzemeler - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Veri Toplanması ya/ya da İşlenmesi - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Analiz ya/ya da Yorum - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Dizin Taraması - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Yazıyı Yazan - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Eleştirel İnceleme - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadığını belirtmiştir.

Author Contributions: Concept - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Design - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Supervision - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Funding - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Materials - I.G., M.D'A., M.B., A.B.M., A.L.C, M.S., P.F., M.P.M.; Data Collection and/or Pro-

cessing - I.G., M.D’A., M.B., A.B.M., A.L.C., M.S., P.F., M.P.M.; Analysis and/or Interpretation I.G., M.D’A., M.B., A.B.M., A.L.C., M.S., P.F., M.P.M.; Literature Review - I.G., M.D’A., M.B., A.B.M., A.L.C., M.S., P.F., M.P.M.; Writing - I.G., M.D’A., M.B., A.B.M., A.L.C., M.S., P.F., M.P.M.; Critical Review - I.G., M.D’A., M.B., A.B.M., A.L.C., M.S., P.F., M.P.M.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1002-11. [\[CrossRef\]](#)
2. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999-2009. [\[CrossRef\]](#)
3. US Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.
4. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 578-85. [\[CrossRef\]](#)
5. Schiffri EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97. [\[CrossRef\]](#)
6. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research, endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710-38. [\[CrossRef\]](#)
7. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 1042-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863-70. [\[CrossRef\]](#)
9. Massy ZA, Pietrement C, Touré F. Reconsidering the lack of urea toxicity in dialysis patients. *Semin Dial* 2016; 29: 333-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, Dinapoli RP, Rosevear JW. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 21-9.
11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, et al. The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. *Kidney Int* 2005; 67: 2288-94. [\[CrossRef\]](#)
13. Apostolov OE, Ray D, Savenka AV, Shah SV, Basnakian AG. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1852-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 1048-56. [\[CrossRef\]](#)
15. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
16. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 229-35. [\[CrossRef\]](#)
17. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 274-80. [\[CrossRef\]](#)
18. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26. [\[CrossRef\]](#)
19. D’Apolito M, Du X, Pisanelli D, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2015; 239: 393-400. [\[CrossRef\]](#)
20. Zou MH, Shi C, Cohen RA. High glucose via peroxynitrite causes tyrosine nitration and inactivation of prostacyclin synthase that is associated with Thromboxane/Prostaglandin H2 Receptor-Mediated Apoptosis and Adhesion Molecule Expression in Cultured Human Aortic Endothelial Cells. *Diabetes* 2002; 51: 198-203. [\[CrossRef\]](#)
21. Marchetti V, Menghini R, Rizza S, et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/FoxO signaling. *Diabetes* 2006; 55: 2231-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999; 18: 3964-72. [\[CrossRef\]](#)
23. Yuen DA, Connelly KA, Advani A, et al. Culture modified bone marrow cells attenuate cardiac and renal injury in a chronic kidney disease rat model via a novel antifibrotic mechanism. *PLoS One* 2010; 5: e9543. [\[CrossRef\]](#)
24. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002; 106: 2781-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593-600. [\[CrossRef\]](#)
26. de Groot K, Bahlmann FK, Sowa J, et al. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 641-6. [\[CrossRef\]](#)

27. Jie KE, Lilien MR, Goossens MH, Westerweel PE, Klein MK, Verhaar MC. Reduced endothelial progenitor cells in children with hemodialysis but not predialysis chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010; 126: e990-3. [\[CrossRef\]](#)
28. D’Apolito M, Colia AL, Lasalvia M, et al. Urea-induced ROS accelerate senescence in endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2017; 263: 127-36. [\[CrossRef\]](#)
29. Padfield GJ, Short A, Mills NL, et al. The constituents and mechanisms of generation of ‘endothelial cell-colony forming units’. *Cardiovasc Res* 2013; 100: 288-96. [\[CrossRef\]](#)
30. Kuilman T, Peepers DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 81-94. [\[CrossRef\]](#)
31. Goligorsky MS, Yasuda K, Ratliff B. Dysfunctional endothelial progenitor cells in chronic kidney disease. *Am Soc Nephrol* 2010; 21: 911-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 692-702. [\[CrossRef\]](#)
33. Madsen M, Aarup A, Albinsson S, et al. Uremia modulates the phenotype of aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2017; 257: 64-70. [\[CrossRef\]](#)
34. Trecherel E, Godin C, Louandre C, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 479-83. [\[CrossRef\]](#)
35. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118: 1748-57. [\[CrossRef\]](#)
36. Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. *J Clin Invest* 2013; 123: 1003-4. [\[CrossRef\]](#)
37. Lteif A, Vaishnava P, Baron AD, Mather KJ. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes* 2007; 56: 728-34. [\[CrossRef\]](#)
38. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of IR in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-84. [\[CrossRef\]](#)
39. Bodlaj G, Ber J, Pichler R, Biesenbach G. Prevalence, severity and predictors of HOMA-estimated insulin resistance in diabetic and nondiabetic patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2006; 19: 607-12.
40. Lorenzo C, Nath SD, Hanley AJ, Abboud HE, Haffner SM. Relation of low glomerular filtration rate to metabolic disorders in individuals without diabetes and with normal albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 783-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Suzuki H. Key role of insulin resistance in vascular injury among hemodialysis patients. *Metabolism* 2007; 56: 153-9. [\[CrossRef\]](#)
42. D’Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 2010; 120: 203-13. [\[CrossRef\]](#)
43. Fadda GZ, Hajjar SM, Perna AF, Zhou XJ, Lipson LG, Massry SG. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991; 87: 255-61. [\[CrossRef\]](#)
44. Koppe L, Nyam E, Vivot K, et al. Urea impairs β cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest* 2016; 126: 3598-612. [\[CrossRef\]](#)
45. Dounousi E, Papavasiliou E, Areti Makedou M, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 752-60. [\[CrossRef\]](#)
46. Menini S, Amadio L, Oddi G, et al. Deletion of p66Shc longevity gene protects against experimental diabetic glomerulopathy by preventing diabetes-induced oxidative stress. *Diabetes* 2006; 55: 1642-50. [\[CrossRef\]](#)
47. Dikalov S. Crosstalk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 1289-301. [\[CrossRef\]](#)
48. Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO, Barri YM, Shah SV. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 173-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Holzer M, Gauster M, Pfeifer T, et al. Protein carbamylation renders high-density lipoprotein dysfunctional. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 2337-46. [\[CrossRef\]](#)
50. Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Sci Transl Med* 2013; 5: 175ra29. [\[CrossRef\]](#)