

A krónikus vesebetegség mint cardiovascularis kockázati tényező

SIMONYI Gábor

DBC-Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsereközpont, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A krónikus vesebetegség a szív- és érrendszeri betegségek egyik legfontosabb rizikófaktor. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegek több mint 50%-a cardiovascularis betegségben hal meg, még a dialízis megkezdése előtt. A krónikus vesebetegség és a cardiovascularis betegségek közötti kapcsolatot több mechanizmus magyarázza, többek között az érfalmerevség, a gyulladás, az oxidatív stressz, az anaemia, a kalcium-foszfát anyagcsere zavara és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegek cardiovascularis rizikójának csökkentése érdekében fontos a krónikus vesebetegség korai felismerése és kezelése, valamint a hagyományos és nem hagyományos rizikófaktorok optimalizálása. A jelen összefoglaló célja, hogy áttekintse a krónikus vesebetegség és a cardiovascularis betegségek közötti összefüggéseket.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, cardiovascularis szövődmények, patomechanizmus

Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor

Simonyi G.

Summary – Chronic kidney disease (CKD) is one of the major risk factors for cardiovascular disease (CVD). More than 50% of patients with CKD die from CVD before starting dialysis. The relationship between CKD and CVD is explained by several mechanisms, including arterial stiffness, inflammation, oxidative stress, anaemia, calcium-phosphorus metabolism disorder and renin-angiotensin-aldosterone system activation. In order to reduce the cardiovascular risk of patients with CKD, it is important to recognize and treat CKD early, as well as to optimize the traditional and non-traditional risk factors. The aim of this review is to summarize the associations between CKD and CVDs, as well as the prevention and treatment options.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular complications, pathomechanism

Rövidítések

Ca = kalcium

CKD-PC = Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium

FGF-23 = fibroblastnövekedési faktor-23

GFR = glomerularis filtrációs ráta

HFpEF = megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség

KDIGO = Kidney disease: improving global outcomes

KV = cardiovascularis

KVB = krónikus vesebetegség

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

P = foszfát

PF = pitvarfibrilláció

PTH = parathormon

RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

UACR = vizelet albumin/kreatinin arány

USRDS = United States Renal Data System

USA = Amerikai Egyesült Államok

Levelező szerző:

Simonyi Gábor,
DBC-Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsereközpont;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: bmbel3@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.024>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(4):193-7.

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (KVB) gyakoriságáról nincsenek pontos adataink, miközben korai halálozást, rosszabb életminőséget, illetve az egészségügyi kiadások növekedését eredményezheti. A fel nem ismert vagy nem kezelt KVB végstádiumú veseelégtelenséghez vezethet, amely dialíziskezelést vagy vesetranszplantációt tesz szükségessé (1). A KVB számos kockázati tényezője közül kiemelendő a hypertonia, a diabetes, az elhízás és a cardiovascularis betegségek. Az Egyesült Államokban a reprezentatív NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) felmérések szerint a 20 évesnél idősebeknél a KVB 14-15% körüli gyakoriságot mutat a 2001–2004-től a 2017–2020-ig terjedő időszakokban. Ez azt jelenti, hogy az Amerikai Egyesült Államokban mintegy 37 millióan érintettek, amely a felnőtt népesség 15%-át jelenti. A helyzet súlyosságát jelzi, hogy 10 KVB-ben szenvedő közül 9 nem is tudja, hogy e kórképpel rendelkezik. Hasonló helyzetet jelent, hogy a súlyos KVB-ban szenvedők csak 40%-a ismeri (minden 5-ből csak 2) betegsége súlyosságát (2).

2017-ben világszerte 697,5 millió KVB-ben szenvedő beteggel számoltak, amely globálisan 9,1%-os prevalenciát jelentett. A KVB gyakoriságának növekedése 1990 és 2017 között 29,3%-os volt, miközben világszerte 1,2 millió halálessettel hozták összefüggésbe. Hazánkban mintegy 1 300 000 KVB-ben szenvedő beteget becsültek. A KVB gyakorisága 65 év felett 38%, 45–65 év között 12%, míg 18–45 évesek között 6% (3). Egy hazai felmérésben (CKD-EPI-HUN) Baranya vármegyében a KVB gyakoriságát 14%-nak találták (4). Más adatok szerint hazánkban a szénhidrátanyagcsere-zavarból és a hypertoniából eredően hozzávetőlegesen 1 532 000 KVB-ben szenvedő beteggel számolhatunk (5).

A KVB diagnózisa

A krónikus vesebetegség értékelésére és kezelésére létrehozott klinikai gyakorlati irányelveket a KDIGO foglalta össze (6). Ennek

alapján <60 ml/perc/1,73 m² GFR (glomerularis filtrációs ráta) három hónapon túli fennállásakor egyéb eltérés hiányában is felállítható a KVB diagnózisa. Enyhén csökkent vagy normális GFR-értéknél vizeletvizsgálattal, szövettani vagy képalkotó vizsgálattal észlelt vese-rendellenesség esetén állapíthatunk meg KVB-t. Veseátültetett beteget kóros GFR- és vizeleteltérés hiányában is KVB-nek kell tartani (5). A KVB osztályozásakor az alapbetegségeket, valamint a GFR-t és fehérjevizelést (proteinuria vagy albuminuria) mértékét is figyelembe kell venni (1., 2. táblázat) (5, 6).

A krónikus vesebetegség és a cardiovascularis rendszer

A KDIGO-irányelvekben kiemelték, hogy a KVB-ben a cardiovascularis (KV) betegségek képezik a szövődmények legfontosabb csoportját. A KVB és a KV betegségek (például hypertonia, szív-elégtelenség, coronariabetegség, stroke, perifériás artériás betegség, aortaaneurysma, vénás thrombosis) közötti kapcsolat már régóta ismert (7). Ezen belül a KVB a KV mortalitás, a szív-elégtelenség jelentős kockázati tényezője, amelyek kiemelten fontossá teszik a szív- és érrendszeri betegségek kockázatkezelését krónikus vesebetegségben.

Az egyesült államokbeliUSRDS (US Renal Data System) adatbázis 2020-as adatai egyértelműen alátámasztották, hogy a KVB-ben szenvedők kifejezettebb KV kockázattal rendelkeztek, mint e nélkül (8). E felmérés szerint a KVB 4-5. stádiumában a betegek 75,3%-a, a 3. stádiumába tartozók 66,6%-a, az 1-2. stádiumban a betegek 63,4%-a, míg a KVB-ben nem szenvedők 37,5%-ánál igazoltak KV betegséget. Egy nagy metaanalízisben (CKD-PC) az alacsonyabb GFR és a magasabb UACR független kockázati tényezőként szerepelt a KV mortalitás szempontjából. Ebben a vizsgálatban referenciának a 90–104 ml/min/1,73 m² GFR és az UACR <10 mg/g (<1 mg/mmol) értékeket tekintették. Ehhez képest a 15–29 ml/min/1,73 m² GFR- és a ≥ 300 mg/g (>30 mg/mmol) UACR-értékekkel rendelkezők KV mortalitásának kockázata majdnem tízszeresére (HR=9,49, 95%-os CI 4,97–18,10), a

1. táblázat. GFR-stádiumok (magyar)

GFR-stádium	GFR (ml/perc/1,73 m ²)	Meghatározás
G1	≥ 90	normális vagy fokozott veseműködés
G2	60–89	enyhén csökkent veseműködés
G3a	45–59	enyhe-mérsékelt veseműködés-csökkenés
G3b	30–44	mérsékelt-súlyos veseműködés-csökkenés
G4	15–29	súlyosan csökkent veseműködés
G5	<15	végstádiumú vesebetegség

2. táblázat. A fehérjevizelés stádiumai (magyar)

Albumin	Meghatározás	Fehérjeürítés		Fehérje/kreatinin ráta	
		Albuminuria	Proteinuria	ACR	TPCR
A1, P1	normális/enyhén emelkedett	<30	<150	<3	<15
A2, P2	mérsékeltén emelkedett	30–300	150–500	3–30	15–50
A3, P3	jelentősen emelkedett	>300	501–3500	>30	51–350
A3n, P3n	nephroticus		>3500		>350

ACR = vizelet albumin/kreatinin ráta; TPCR = vizelet totál protein/kreatinin ráta

30–44 ml/min/1,73 m² GFR és a 30–299 mg/g (3–29,9 mg/mmol) UACR esetében majdnem négyszeresére (HR=3,62, 95%-os CI 2,70–4,85), míg a 45–59 ml/min/1,73 m² GFR és a 10–29 mg/g (1–2,9 mg/mmol) UACR-nél majdnem duplájára (HR=1,80, 95%-os CI 1,56–2,08) emelkedett a 65 év felettiekénél (9).

A CKD-PC vizsgálat mindezekén túl igazolta, hogy a GFR és az UACR kifejezettebb összefüggést mutatott a szívelégtelenséggel és a KV halálozással, a coronariabetegséghez és a stroke-hoz képest. Annak ellenére, hogy a KVB és a KV események közötti összefüggés nem teljesen tisztázott, jelentős szerepe lehet a microvascularis betegségnek is. A microvascularis betegség – többek között – szerepet játszik a szívelégtelenség kialakulásában és progressziójában, valamint a perifériás érbetegség patomechanizmusában is (10). Számos vizsgálat igazolta, hogy a balkamra-hypertrophia a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) potenciális patomechanikai tényezője, amely a KVB-ben szenvedőknél az egyik leggyakoribb KV szövődmény (11). Mindezen túlmenően ismert, hogy KVB-ben gyakori a pitvarfibrilláció (PF) is. Egy amerikai kohorszvizsgálatban a csökkent vesefunkció és az albuminuria a PF erős, független kockázati tényezőjének bizonyult (12). Egy másik tanulmányban, különösen albuminuriával kísért KVB-ben, összefüggést igazoltak a PF és a nonsustained ventricular tachycardia között (13). KVB-ben gyakori a hirtelen szívhalál, amelynek leggyakoribb okai a malignus kamrai aritmiák (14). KVB-ben számos patológiai tényező, például fokozott szimpatikus aktivitás, volumnútülterhelés, elektroliteltérések, a dialízis okozta hemodinamikai stressz állhat a hirtelen halál hátterében (15).

A KV kockázatfokozó hatások KVB-ben

A krónikus vesebetegség és a különböző KV betegségek közötti kapcsolat számos patológias folyamat következménye (1. ábra) (16). Az, hogy a különböző patomechanizmusok milyen mé-

tékben vesznek részt a KV kockázat fokozásában, az a KVB súlyosságától is függ (például a jelentősen csökkent GFR miatt megjelenő urémiás toxinok a csontanyagcserét befolyásolják jelentősen, míg az albuminuria az endotheldiszfunkcióval és a fokozott inflammatióval mutat szoros kapcsolatot).

Közös kockázati tényezők

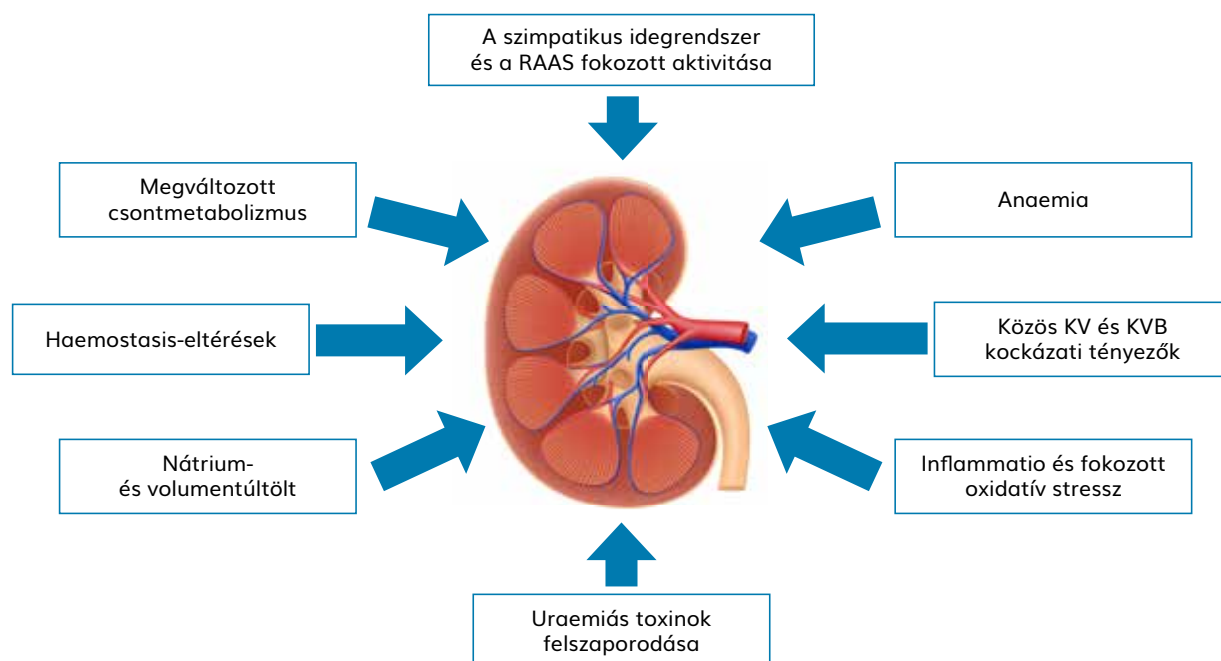
A hypertonia, a diabetes mellitus világszerte a KVB két vezető kockázati tényezője, amelyek egyben jelentős KV rizikótényezők is. Az USRDS adatai szerint a KVB-ben szenvedők 71,8%-a hypertoniás. KVB-ben számos mechanizmus áll a vérnyomás emelkedésének a hátterében, amelyek közül a RAAS és a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivációja, a nátriumretenció játszik kiemelkedő szerepet, amelyek a későbbiekben circulus vitiosust alkotva súlyosbítják a klinikai képet (17, 18).

A hyperglykaemia fokozza a macro- és a microvascularis szövődmények kockázatát. A microvascularis eltérések hozzájárulhatnak a diabetesben észlelhető magasabb szívelégtelenség-kockázathoz is (10). A hyperglykaemia emeli a reaktív oxigéngyökök, a glikolizációs végtermékek, a szorbitol mennyiségét, amelyek vasoconstrictív hatásukkal elősegíthetik a diabeteses nephropathia kialakulását (19).

Az USRDS adatai szerint a krónikus vesebetegek 32,8%-a szenved cukorbetegségben is, míg becslések szerint a diabetesesek 36,9%-a lehet krónikus vesebeteg (18). Az adatbázis szerint az elhízás szintén fokozza a KVB és a KV betegségek, ezen belül a szívelégtelenség kockázatát is. Az elhízás fokozza a keringő vérvolumen, és a myocardialis zsírfelszaporodás szívizomfibrosishoz vezethet (20).

Az előbbiekhez járul még az elhízásban észlelhető glomerularis hiperfiltráció, az alacsony szintű inflammatio, amelyek mind fokozzák a KV kockázatot. Az USRDS adatai szerint az elhízottak 17,5%-a szenved KVB-ben is (18).

1. ábra. A KVB és a KV betegségek közötti kapcsolat



KVB-ben atherogen dyslipidaemia alakul ki magasabb triglicerid- és LDL-szintekkel, miközben a HDL-koleszterin-szint csökken (21). Mindezekon túl, az urémiás toxinok közül például a dimetilarginin gátolja a HDL molekula vazoprotektivitását (22). Az így kialakuló atherogen lipidprofil az atheroscleroticus vascularis betegségek jelentős KV kockázati tényezője.

Ásványianyagcsere-zavar

A krónikus vesebetegség következtében kialakuló csont- és ásványianyagcsere-zavar szisztémás betegség, amelynek tényezői például a fibroblastnövekedési faktor-23 (FGF-23), kalcium (Ca), foszfát (P), parathormon (PTH) és D-vitamin anyagcserézavara. Mindezek elősegíthetik a vascularis kalcifikációt és növelhetik az artériás stiffneszt (5). A vascularis és a valvularis kalcifikáció fokozza a mortalitást és a cardiovascularis események kockázatát (23). Súlyos KVB-ben az urémia DNS-károsodást eredményezhet, amely elősegítheti a vascularis media simaizomsejt-rétegének kalcifikációját is (24). A vascularis kalcifikáció diabeteses KVB-ben is jelentős atherogenetikus tényező. A hyperphosphataemia kulcstényező a vascularis simaizom osteoblastszerű sejtje alakulásában (25). Urémiás állatmodellben a foszfátbevitel fokozása, a hyperphosphataemia cardialis hypertrophiát és fibrosist, valamint microvascularis betegséget okozott (26). Állatkísérletekben az emelkedett FG-23-szint balkamra-hypertrophiához vezetett és kardiotoxikusnak bizonyult. Mindezek mellett számos epidemiológiai vizsgálat igazolta az FGF-23 szerepét a kedvezőtlen KV események, különösen a szív-elégtelenség vonatkozásában (27).

Anaemia

Az anaemia a KVB gyakori szövődménye, amelynek hátterében számos patomechanizmus áll. Ezek közé tartozik az eritropoetintermelés csökkenése, a vashiány és az inflammatio (28). Az anaemia elősegítheti a balkamra-hypertrophia kialakulását és többek között fokozza a szívelégtelenség kockázatát. A szervezet anaemiához történő adaptációja során emelkedik a perctérfogat, amely cardialis remodellinget eredményezhet (29).

Inflammatio és fibrosis

Az inflammatio és a fibrosis számos cardiovascularis betegség – többek között a szívelégtelenség – patomechanizmusában vesz részt (30). KVB-ben számos tényező vezethet inflammatiohoz és ennek megfelelően emelkedik a különböző inflammatorikus markerek szintje (például CRP, IL-6, TNF-alfa) (31):

- csökkent vese clearance miatt a proinflammatorikus citokinek akkumulációja;
- urémia,
- oxidatív stressz,
- inzulinrezisztencia,
- atherogen dyslipidaemia.

KVB-ben a gyulladásos folyamatok összefüggésben állnak a cardialis remodellinggel, és a myocardialis fibrosissal. Mindezen túl az előrehaladott KVB-ben kollagénfelszaporodást eredményez a kapilláris és a szívizomsejtek között, amely urémiás cardiomyopathiához is vezethet (32).

Haemostaticus tényezők

KVB-ben számos haemostaticus eltérés jelentkezik. Jellemző a prokoaguláns aktivitás fokozódása, az endogén antikoagulánsok szintjének a csökkenése, a trombocytadiszfunkció és a csökkent fibrinolyticus aktivitás (33).

Nátrium- és volumenterhelés

A nátrium- és volumenterhelés a balkamra-hypertrophia kialakulásának, a balkamra-dilatáció és a diasztolés diszfunkció egyik fontos tényezője KVB-ben szenvedőknél. KVB-ben csökken a tubuloglomerularis feed-back és fokozódik a nátriumreabszorpció, ezért ez is hozzájárul a vérnyomás emelkedéséhez, illetve a szervezet nátriumtartalmának a megemelkedéséhez, amely összefüggésben áll a kedvezőtlenebb prognózissal (34). Emelkedett izom- és bőrnátriumtartalmat észleltek dialízissel kezeltekben, miközben a magasabb nátriumkoncentráció pozitívan korrelált a szisztémás gyulladással (35). A nátrium felszaporodhat a myocardiumban és a szív érrendszerében is, amely – a szív volumen- és nyomásterhelésétől függetlenül – cardialis remodellinghez és inflammatióhoz vezethet (36).

Szérumkálium

KVB-ben nem ritka ioneltérések közé tartozik a hyperkalaemia ($\geq 5,0$ mmol/l) és a hypokalaemia ($\leq 4,0$ mmol/l), amelyek gyakorisága 14-20%, illetve 12-18% lehet. Ezzel szemben a súlyos hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mmol/l), illetve hypokalaemia ($\leq 3,5$ mmol/l) gyakorisága jóval alacsonyabb (3%-8% vs. 1%-3%). A hyperkalaemia KVB-ben szenvedő coronariabetegekben fokozza a hirtelen halál kockázatát. KVB-ben a káliumháztartás zavarainak hátterében leggyakrabban a vesefunkció romlása, illetve gyógyszerhatás (például diuretikumok, RAAS-gátlók) állnak. A hypokalaemia is fokozott mortalitási rizikóval jár, amelynek okai között megtalálhatjuk a nem káliumspóroló diuretikum használatát, illetve a malnutritiót (37).

A RAAS és a szimpatikus idegrendszer

KVB-ben fokozódik a RAAS és a szimpatikus idegrendszer aktivitása, amelyek jelentős szerepet játszanak a KVB progressziójában és a KV szövődmények kialakulásában (38). A szimpatikus idegrendszer fokozott működése már a KVB korai szakaszában megfigyelhető, amely nemcsak a vérnyomást emeli, hanem – a vérnyomástól függetlenül is – elősegíti a KVB progresszióját, és hozzájárul a balkamra-hypertrophia, az endotheldiszfunkció kialakulásához, ugyanakkor növeli a szívelégtelenség és a mortalitás kockázatát (39).

Urémiás toxinok

A KVB-ben szenvedők és a vesepótló kezelésben részesülők morbiditásában és mortalitásában kiemelt szerepet játszanak a cardiovascularis kockázatot is növelő urémiás toxinok, amelyek közé tartoznak a dialízissel nehezen eltávolítható, fehérjéhez kötött endogén urémiás toxinok, például indoxil-szulfát, a p-cresol-szulfát vagy a trimetilamin-N-oxid. E toxinok jellegzetessége, hogy a bélbaktériumok terméke és szérumkoncentrációjuk a táplálkozástól, illetve a tubularis funkciótól függ (40).

Összefoglalás

A KVB jelentős KV kockázati tényező, amelynek rizikótényezői közül a hipertónia, a diabetes, az elhízás és a cardiovascularis betegségek emelhetők ki, amelyek hazánkban népbetegségnek számítanak. Mindezek tükrében nem meglepő, hogy hazánkban a KVB-ben szenvedők száma is jelentős. A KVB kifejezetten aluldiagnosztizált betegség, és részben emiatt a betegek 90%-a sem tudja, hogy vesebeteg. Az időben történő diagnózissal és terápiával ugyanakkor jelentősen késlelhető lenne a KVB progressziója.

Irodalom

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System – United States. Website: <http://www.cdc.gov/ckd> (Hozzáférés: 2023.06.20.)
3. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
4. Zemplényi A, Sághy E, Kónyi A, et al. Prevalence, Cardiometabolic Comorbidities and Reporting of Chronic Kidney Disease; A Hungarian Cohort Analysis. *Int J Public Health* 2023;68:1605635. <https://doi.org/10.13889/ijph.2023.1605635>
5. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2021;71:1761-826.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:1-150.
7. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al.; CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514-25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
8. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(4Suppl 1):A7-A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
10. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
11. Matsushita K, Kwak L, Sang Y, et al. Kidney Disease Measures and Left Ventricular Structure and Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006259. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006259>
12. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>
13. Kim ED, Soliman EZ, Coresh J, et al. Two-Week Burden of Arrhythmias across CKD Severity in a Large Community-Based Cohort: The ARIC Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(3):629-38. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030301>
14. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;180:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
15. Turakhia MP, Blankstijn PJ, Carrero JJ, et al.; Conference Participants. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39:2314-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060>
16. Valkenburg S, Glorieux G, Vanholder R. Uremic Toxins and Cardiovascular System. *Cardiol Clin* 2021;39:307-18. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.002>
17. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
18. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(4 Suppl1):A7-A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>
19. Kashiwara N, Haruna Y, Kondeti VK, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem* 2010;17:4256-69. <https://doi.org/10.2174/092986710793348581>
20. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
21. Lamprea-Montealegre JA, McClelland RL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease, plasma lipoproteins, and coronary artery calcium incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:652-68. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300624>
22. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017;38:1597-607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx118>
23. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:419-25. <https://doi.org/10.1159/000294405>
24. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:661-70. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.176>
25. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109:697-711. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234914>
26. Amann K, Törnig J, Kugel B, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003;63:1296-301. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x>
27. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:349-60. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013050465>
28. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, et al. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:642296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
29. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;143:1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
30. Adu-Amankwaah J, Adzika GK, Adekunle AO, et al. ADAM17, A Key Player of Cardiac Inflammation and Fibrosis in Heart Failure Development During Chronic Catecholamine Stress. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:732952. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732952>
31. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, et al.; European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:344-58. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.52>
32. Eiros R, Romero-González G, Gavira JJ, et al. Does Chronic Kidney Disease Facilitate Malignant Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of Hypertensive Origin? *J Clin Med* 2020;9:404. <https://doi.org/10.3390/jcm9020404>
33. Gigante A, Di Mario F, Pierucci A, et al. Kidney disease and venous thromboembolism: Does being woman make the difference? *Eur J Intern Med* 2017;39:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.012>
34. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4567>
35. Sahinoz M, Tintara S, Deger SM, et al. Tissue sodium stores in peritoneal dialysis and hemodialysis patients determined by 23-sodium magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2020;36:1307-17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa350>
36. Yu HC, Burrell LM, Black MJ, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998;98:2621-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2621>
37. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:315-8. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.06.004>
38. Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017;18:1682. <https://doi.org/10.3390/ijms18081682>
39. Grassi G, et al. Sympathetic neural overdrive in congestive heart failure and its correlates: systematic reviews and meta-analysis. *J Hypertens* 2019;37:1746-56. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002093>
40. Kiss I. Cardiorenalis kockázatot és intestinorenalis kapcsolatot jelentő urémiás toxin: az indoxil-szulfát. *Orv Hetil* 2011;152:1724-30. <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29223>