

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**METABOLİK SENDROM'LU HASTALARDA SERUM FETUİN-A ve
SİSTATİN-C DÜZEYLERİ İLE MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bülent HUDDAM

Ankara / 2007

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**METABOLİK SENDROM'LU HASTALARDA SERUM FETUİN-A ve
SİSTATİN-C DÜZEYLERİ İLE MİKROALBÜMİNÜRİ DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Bülent HUDDAM

Tez danışmanı

Doç. Dr. Siren SEZER

Ankara / 2007

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince beni hiç yalnız bırakmayan, desteğini hep yanımda hissettiğim Sevgili Eşim ve Ailem'e, asistanlığım sırasında beraber büyüdüğüm, beş yaşındaki Canım Oğlum'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Siren Sezer'e, istatistik çalışmalarından dolayı Sayın Dr. Zübeyde Arat'a, biokimya çalışmalarından dolayı Sayın Dr. Nilüfer Bayraktar'a, asistanlık eğitimimde ve tez çalışmalarımdaki desteğinden dolayı arkadaşım Sayın Dr. Feyza Özer'e,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, dahiliye servisinin hemşireleri ve personeline, tüm Başkent çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Dr. Bülent HUDDAM

ÖZET

Metabolik sendrom (MS), kardiyometabolik hastalıklara yol açan bir risk faktörleri demetidir. MS abdominal obezite, hipertrigliseridemi, düşük yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glikoz düzeyi ile karakterizedir. Temellerini çevresel ve genetik faktörler oluşturur. İnsülin direnciyle kuvvetli bir birlikteliği vardır. Bazı bireylerde insülin direncine genetik olarak bir yatkınlık bulunur. Bu kişilerde yaşam tarzı bozukluğu, fiziksel inaktivite, dengesiz ve aşırı beslenme insülin direncini aşık hale getirir ve sonuçta metabolik sendrom oluşur. Klinik çalışmalarda, bu risk faktörlerinin etkin şekilde ve erken kontrol altına alınmasının kardiyovasküler hastalık ve hedef-organ hasarına bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu gerekçeyle metabolik sendrom'lu hastalarda hedef-organ hasarının erken belirlenmesi amacıyla serum fetuin-A ve sistatin-C düzeyleri ile renal hasarı gösteren mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırılacak.

Çalışmaya polikliniğimize başvuran 20-60 yaş arası 75 hasta dahil edilmiştir. Hastalar metabolik sendrom tanı kriterlerine uygun metabolik parametrelerine göre (HDL, trigliserid, Bel/Kalça oranı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, kan basıncı); metabolik sendromu olup mikroalbuminüri olmayan hastalar (Grup 1) (n=25), metabolik sendromu olup mikroalbuminüri olan hastalar (grup 2) (n=25) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 3) (n=25) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her hastanın 24 saatlik idrar mikroalbuminüri, serum fetuin-A ve sistatin-C düzeyleri hesaplandı. 1. ve 2. grup arasında HDL, trigliserid, Bel/Kalça oranı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, kan basıncı ve fetuin-A değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, mikroalbuminüri ve sistatin-C değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). 1. ve 3. grup arasında HDL, trigliserid, Bel/Kalça oranı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0.05$), mikroalbuminüri, fetuin-A, sistatin-C değerleri arasında fark anlamsızdı ($p>0.05$). 2. ve 3. grup arasında HDL, trigliserid, Bel/Kalça oranı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, kan basıncı, mikroalbuminüri, fetuin-A, sistatin-C değerleri arasında fark anlamlıydı ($p<0.05$).

Metabolik Sendrom tanısı alan hastaların son yıllarda giderek artması bu hastalığın önemini bir kat daha arttırmaktadır. Bu nedenle bu hastalığa bağlı oluşabilecek erken organ hasarının gösterilmesi tıbbın yeni ilgi alanı olmaktadır. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmada fetuin-A ve sistatin-C düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda erken renal patolojinin gösterilmesinde birlikte kullanıldığı zaman daha iyi sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Metabolik Sendrom, Mikroalbuminüri, Fetuin-A, Sistatin-C

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is a constellation of risk factors that makes cardiometabolic diseases. The MS is characterized by abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level, high blood pressure and high fasting glucose level. Environmental and genetic factors are its basics. It has a strong association with insulin resistance (IR). In some humans, there is a genetic susceptibility to IR. In those humans, physical inactivity, distortion in life modalities, imbalance and over nutrition make IR apparent and finally MS occurs. In clinical researches, it is showed that early and effective control of these risk factors decrease the risk of morbidity and mortality according to cardiovascular disease and end-organ injury. For that reason in MS patients, in order to show the end-organ injury earlier the level of serum fetuin-A, cystatin-C and the microalbuminuria will be compared .

The subject consists of 75 adults whose ages are 20-60 years. All the patients according to MS diagnostic criteria using metabolic parameters (HDL, triglycerides, waist-hip ratio, body mass index, fasting glucose levels, blood pressure) divided into three groups. Group 1 the patients (n=25) have MS but are nonmicroalbuminuric. Group 2 (n=25) have both MS and microalbuminuria. Group 3 (n=25) is the healthy control group. For all the patients the 24 hours urine samples for microalbuminuria, serum fetuin-A and serum cystatin-C are calculated. While between group 1 and 2 there are no differences in HDL, triglycerides, waist-hip ratio, body mass index, fasting glucose levels, blood pressure and fetuin-A levels; there is significant difference in microalbuminuria and cystatin-C ($p < 0.05$). Between group 1 and 3 there are differences in HDL, waist-hip ratio, body mass index, triglycerides, fasting glucose levels, blood pressure ($p < 0.05$), there are no differences in microalbuminuria, fetuin-A, cystatin-C levels ($p > 0.05$). Between group 2 and 3 there is significant difference in HDL, triglycerides, waist-hip ratio, body mass index, fasting glucose levels, blood pressure, microalbuminuria, fetuin-A, cystatin-C levels ($p < 0.05$).

Increasing the number of MS patients recently amplify attention to this disease. Hence showing the early organ damage according to this disease is being new focus of clinical medicine. For that reason in our research we conceive that showing the early renal injury using the level of both fetuin-A and cystatin-C can be more predictable and reliable test.

Key words: metabolic syndrome, microalbuminuria, fetuin-A, cystatin-C

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

| | |
|-------------------------|-----|
| Özet | i |
| Abstract | ii |
| İçindekiler | iii |
| Simgeler ve Kısaltmalar | iv |
| Tablolar ve Şekiller | v |
| Giriş ve Amaç | 1 |
| Genel Bilgiler | 2 |
| Materyal ve Metod | 34 |
| Bulgular ve Hastalar | 37 |
| Tartışma | 42 |
| Sonuç ve Öneriler | 47 |
| Kaynaklar | 48 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|----------|--|
| AACE | : Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği |
| ACE | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim |
| AGE | : İleri Glikasyon Son Ürünleri (Advanced glycosylation end-product) |
| AKŞ | : Açlık Kan Şekeri |
| ARB | : Anjiotensin Reseptör Blokeri |
| AT | : Anjiotensin |
| BKİ | : Beden kütle indeksi |
| CRP | : C-Reaktif Protein |
| DCCT | : Diabetes Complication and Control Trail |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| EGIR | : Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu |
| ELISA | : Enzim İlişkili İmmun Serbest Ölçüm (Enzyme-linked immuno sorbent assay) |
| GFR | : Glomerüler Filtrasyon Hızı (Glomerular filtration rate) |
| HDL | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein) |
| HOMA | : Homeostasis Model Assessment |
| IL | : İnterlökin |
| İSA | : İntrensek semptomimetik aktivite |
| JNC | : Amerikan Ulusal yüksek kan basıncını önleme, tanıma, değerlendirme ve tedavi komitesi |
| KKB | : Kalsiyum kanal blokeri |
| LDL | : Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-density lipoprotein) |
| METSAR | : Türkiye metabolik sendrom araştırması |
| NASH | : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (Non-alcoholic steatohepatitis) |
| NCEP-ATP | : Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli |
| NO | : Nitrik Oksit |
| OGTT | : Oral glikoz tolerans testi |
| PAI | : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü |
| PCOS | : Polikistik over sendromu |
| PPAR | : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (Peroxisome proliferator-activated reseptor) |
| QUICK | : Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (Quantitative insulin sensitivity index) |
| RAS | : Renin-Anjiotensin Sistemi |
| SDBY | : Son dönem böbrek yetmezliği |
| t-PA | : Doku plazminojen aktivatörü |
| TEKHARF | : Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı |
| TG | : Trigliserid |
| TNF | : Tümör nekrozis faktör |
| TURDEP | : Türkiye diyabet epidemiyolojisi |
| u-PA | : Ürokinaz plazminojen aktivatörü |
| UKPDS | : United Kingdom Prospective Diabetes Study |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |

TABLolar

- Tablo 2.1** : Dünya Sağlık Örgütü-1998, Metabolik Sendrom tanı kriterleri
Tablo 2.2 : National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 2.3 : American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) tanı kriterleri
Tablo 2.4 : EGIR 1999 kriterleri (The European Group for the study of insulin resistance)
Tablo 2.5 : Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği, metabolik sendrom tanı kriterleri
Tablo 4.1 : Cinsiyet dağılımı
Tablo 4.2 : Yaş Dağılımı
Tablo 4.3 : Metabolik sendrom tanı parametrelerinin gruplar arası dağılımı
Tablo 4.4 : Fetuin-A ve Sistatin-C'nin dağılımı
Tablo 4.5 : 1. ve 2. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması
Tablo 4.6 : 1. ve 2. grup fetuin-A, Sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması
Tablo 4.7 : 1. ve 3. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması
Tablo 4.8 : 1. ve 3. grup fetuin-A, Sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması
Tablo 4.9 : 2. ve 3. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması
Tablo 4.10 : 2. ve 3. grup fetuin-A, sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Diyabetik renal lezyonların patogenezinde metabolik ve hemodinamik yollar arasındaki etkileşim

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği, metabolik risk faktörlerinin tümü olarak tanımlanabilen, ölümcül bir hastalıklar topluluğudur. Prevalansı erişkinlerde %22 gibi oldukça yüksek bir rakam olarak bildirilmektedir. Prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üstü erişkinde %40'lara ulaşmaktadır. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. İnsülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır.

Sistatin-C sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde üretiliyor ve kas kitlesi, inflamasyon ve cinsiyetten etkilenmiyor. Tamamen glomerüler filtrasyon ile elimine ediliyor ve tübüler sekresyona uğramıyor. Bu sebeple özellikle son yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede alternatif bir yöntem olarak kullanılıyor.

Fetuin-A karaciğerden sentezlenen esas olarak insülin aktivitesini inhibe eden multifonksiyonel yapısal bir proteindir. Serum Fetuin-A düzeyleri ile insülin direnci ve vasküler kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar mevcuttur.

Bu bilgiler ışığında metabolik sendromun özellikle kardiovasküler olaylar ve tüm mortalite nedenleri ile ilişkili olması, yine metabolik sendromun erken renal patolojilere bağlı morbidite ve mortaliteye neden olması bu hasta grubunda hedef-organ hasarı için tanımlanabilecek erken biyokimyasal ya da klinik parametrelerin önemini artırmıştır.

Bu çalışmadaki hedefimiz metabolik sendromlu hastalarda hedef-organ hasarına daha erken evrelerde tanı koyabilmek ve bu sayede olabilecek renal patolojileri ve buna bağlı ölümleri olabildiğince engellemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1 Metabolik Sendrom

2. 1. 1 Tanımı

Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1988’de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla birarada bulunduğu dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir [1]. Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu sendromun farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır.

En yaygın kullanılan dört tanımlamadan biri 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır [2]. Burada oral glukoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır ve normal OGTT varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken insülin direncini gösteren tip 2 diyabet veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, hipertrigliseridemi/HDL kolesterol düşüklüğü, albuminüri veya hipertansiyon kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir [3]. Bu tanımlama hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan bireyleri bir arada kapsamaktadır ve kriterler arasında mikroalbuminüri de yer almaktadır.(Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütü-1998, Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş Glukoz Toleransı
- Aşikar Diabetes Mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (Trigliserid>150 mg/dl veya HDL erkekte<35 mg/gdl, kadında<39 mg/dl)
 - Abdominal Obesite (VKİ>30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte>0,90, kadında>0,85)
 - Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılımı>20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı>30 mg/g)
-

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanısı için beş kriter belirlemiştir [4]. Bu kriterleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve serum glukozunun ≥ 110 mg/dl olması oluşturmaktadır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da metabolik sendrom başlığı altına alınmıştır. ATP III'de, metabolik sendrom tanısı için insülin direncinin gösterilmesi gerekmemektedir.(Tablo 2.2)

Tablo 2.2 National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal Obesite (Bel Çevresi: $e > 102$ cm, $k > 88$ cm)
 - Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
 - Düşük HDL ($e < 40$ mg/dl, $k < 50$ mg/dl)
 - Hipertansiyon ($KB \geq 130/80$ mmHg)
 - Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl < 126 mg/dl)
-

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE)'nin "İnsülin Direnci Sendromu" tanımlamasında ise insülin direnci temel kabul edilmektedir. Buna göre, insülin direncinin görüldüğü çeşitli durumlardan en az birinin varlığına ek olarak hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon veya bozulmuş açlık glukozu/bozulmuş glukoz toleransın kriterlerinden en az ikisinin bulunması insülin direnci sendromu olarak tanımlanmaktadır [5].(Tablo 2.3)

Tablo 2.3 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) tanı kriterleri

İnsülin Rezistans Sendromu tanısında:

- Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) için OGTT gereklidir
-

Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) kılavuzunda da 'insülin direnci sendromu' isminin kullanılması önerilmekte, WHO kılavuzuna benzer şekilde glukoz tolerans testine ağırlık verilirken, diyabetli kişiler sendrom dışı kabul edilmektedir. Açlık hiperinsülinemisine ek olarak bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon,

hipertrigliseridemi/HDL kolesterol düşüklüğü veya abdominal obezite kriterlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir [6]. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4 EGIR 1999 kriterleri (The European Group for the study of İnsulin Resistance)

-
- Santral obezite (Bel çevresi: erkekte 94 ve üzeri, kadında 80 ve üzeri)
 - Dislipidemi (TG'in 1.7 mmol/L üzeri, HDL'nin 1 mmol/L altı olması)
 - Hipertansiyon (KB 140/90 mmHg veya üzeri veya ilaç alıyor olması)
 - Açlık plazma glukozu (110 mg/dl üzeri olması)
-

Bu dört tanımlama arasında görülen farklılıklar sadece kriterler de olmayıp, kriterlerin tanımlanmasında da görülmektedir. Hipertansiyonu WHO ve EGIR kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması olarak kabul ederken, ATP III ve AACE'ye göre kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg olmalıdır. Benzer farklılıklar abdominal obezite tanımlamasında ve HDL kolesterolün değerlendirilmesinde de görülmektedir.

Görüldüğü gibi farklı metabolik sendrom tanı kriterleri tariflenmiştir. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır. Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom tanı kriterleri ile insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik değerleri hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı klavuzu önermektedir [7]. (Tablo 2.5)

Tablo 2.5 Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği, metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş Glukoz Toleransı
- Aşık Diabetes Mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı $>130/85$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (Trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl)
 - Abdominal Obezite (VKİ >30 kg/m² veya bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm)
 - Mikroalbüminüri (İdrar albümin atılımı >20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı >30 mg/g)
-

Bütün bu tanımlamadaki farklılıklara rağmen, amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

2. 1. 2 Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır [8]. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) [7]. Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir [9]. TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda metabolik sendrom bileşenlerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğuna dair veriler elde edildiği bildirilmiştir [10]. METSAR'da ise erişkin toplumumuzda HDL kolesterol ortalaması 49 mg/dl bulunmuştur. TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin %7,2'sinde diyabet, % 6,8'inde glukoz tolerans bozukluğu %22'sinde obezite saptanmıştır [11]. TEKHARF çalışmasında obezite sıklığı erkeklerde %21.1, kadınlarda %43 oranında bulunmuş, insülin direnci göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının ≥ 10 mIU/l olma sıklığı her beş kişiden ikisinde saptanmıştır [12,13]. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yapılan Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda, ülkemizde 18 yaş ve üzerinde hipertansiyon görülme sıklığı % 31,8 olduğu saptanmış, bu oran erkeklerde % 27,5 kadınlarda % 36,1 olarak bulunmuştur [14].

2. 1. 3 Etiyoloji

Metabolik sendromun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber insülin direncinin anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnci ile olan ilişkilerini gösteren çeşitli bulgular mevcuttur.

İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde

glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Tip 2 diyabette sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve diyabetli olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 diyabetlilerin obez olmayan ve diyabeti bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [15].

Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik (CD36 da dahil olmak üzere) ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır.

Yakın zamanda elde edilen veriler obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun ve doğuştan (innate) immünitinin etkilerinin olduğunu göstermektedir [16]. Nörohormonal aktivitenin bütün bunlarla ilişkili olduğuna dair ipuçları bulunmaktadır [17].

Tanımlamadaki kavram kargaşasına rağmen insülin direncinin metabolik sendrom ile eş anlamlı olmadığını unutmamak gerekir. Ancak, insüline bağımlı glukoz kullanımına direncin bulunması, diğer metabolik bozuklukların da bulunma olasılığını arttırmaktadır. Aterojenik dislipidemi olarak da adlandırılan trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük yoğun LDL oranının artışı, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış insülin direnci ile birlikte bulunabilir. İnsülin direncinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırması, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direncinin endotel fonksiyonlarını da etkilemesi mononükleer hücre adezyonunda artışa, hücresel adhezyon moleküllerinin plazma seviyelerinin artmasına ve endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasına yol açar. Polikistik over sendromu da insülin direnci ile seyreden klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. Bunlara ek olarak nonalkolik steatohepatit ve bazı kanserlere de insülin direnci/hiperinsülinemi tablosunun eşlik ettiği görülebilir [18]. Bu normoglisemik bireylerde pankreas beta hücrelerinin hiperfonksiyonu ile (hiperinsülinemi) kan glukozu normal seviyelerde tutulmaya çalışır. Zaman içinde beta hücrelerinin bu kompensasyonu sağlayamaması durumunda iskelet kası glukoz alımı azalır, serbest yağ asitleri artar, hepatik glukoz üretimi baskılanamayarak sonuçta hiperglisemi ortaya çıkar.

2. 1. 4. Metabolik sendromda sık saptanan durumlar

Metabolik sendrom klinik ve laboratuvar özellikleri ile çok geniş bir yelpaze oluşturur. Burada metabolik sendromun temel özellikleri ana hatları ile anlatılacaktır.

2. 1. 4. 1 Obezite

Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Öte yandan, obezitenin de düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir.

Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. İntraabdominal yağ dokusunun artması (visseral obezite) kardiyovasküler riski daha çok artırır. Visseral obezitenin klinik belirtisi olan bel çevresi genişliği (abdominal obezite) insülin direncinin şaşmaz bir göstergesi olmamakla beraber, insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik değişkendir. Obez kişilerin tümünde insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci sadece obezlerde görülmemektedir. EGIR obez kişilerin yaklaşık %25'inde insülin direnci olduğunu bildirmiştir [19]. Yağ dokusu sadece enerji deposu değil, aynı zamanda dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir [20,21,22]. Bu gelişimde hiperinsülinemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, renal değişiklikler, damar yapısı ve fonksiyonundaki değişiklikler, sempatik ve renin-anjiyotensin sistemlerindeki aktivite artışı ve natriüretik peptid aktivitesinin cevapsızlığı da etkilidir.

İnsülin direnci ile ilişkili obezitenin değerlendirilmesi ile ilgili farklı yaklaşımlar vardır. Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında metabolik sendrom tanımlamasında obezite değil abdominal obezite kriter olarak alınmış ve abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi genişliği ATP III'de kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm, EGIR'de kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olarak tanımlanmıştır [2]. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom kriterlerinde ise beden kütle indeksinin (BKİ)>30 kg/m² ve/ veya bel-kalça oranının erkeklerde >0.9, kadınlarda >0.85 olması gerekmektedir [2]. AACE kriterlerinde ise BKİ \geq 25 kg/m² kullanılmaktadır.

2. 1. 4. 2 Adipositokinler

Leptin: Tokluktan sorumlu olan bu protein adipositler tarafından salgılanır. Besin alımındaki değişiklikler ve insülin seviyesi leptin sentezini etkiler. Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyesi artar, bu artış kadınlarda daha belirgindir. Leptin eksikliğinde hiperfaji (iştah artışı) görülür. Leptin beyinde IL-1 salınımını artırır, santral sinir sisteminde IL-1 etkilerini taklit eder [23]. Plazma leptin seviyelerinin, ayrıca, geleneksel risk faktörleri, beden kütle indeksi ve C-reaktif protein seviyesinden bağımsız olarak

kardiyovasküler olayların gelişme riskini gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur [24]. Leptin eksikliği olan farelerde aşırı obeziteye bağlı ateroskleroz gelişmediği gözlenmiştir [25].

Leptinin gıda alımı ve vücut ısısı üzerine olan etkileri IL-1 aracılığıyla olmaktadır. Leptin IL-6 ve TNF- α üretimini artırır. TNF- α adipositler tarafından sentez edilir ve diğer dokularda insülin direncine yol açar.

Adinopektin: Adinopektin, yağ dokusundan salgılanan, anti-aterosklerotik özellikleri bulunan bir plazma proteindir. Adinopektin, plazmadan glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır, ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini azaltır [26]. Hasarlı damar duvarında birikerek aterogeneze yol açan inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini bloke ederek anti-aterosklerotik etki gösterir [27]. Regülasyonu özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşen adinopektinin plazma düzeyleri obezitede ve tip 2 diyabette azalır. Gastrik bypass cerrahisi sonrası kilo kaybında ve tiazolidindion grubu antidiyabetik kullanımı ile adinopektin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [28,29].

Resistin: Yakın zamanda tanımlanmış olan ve adipositlerce sentez edilen bu madde de insülin direnci oluşumunda etkilidir. Aynı zamanda PPAR- γ sisteminin de bir parçası olması dikkat çekicidir.

2. 1. 4. 3 İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Diyabet

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. İnsülin direnci olan bireyler ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirebilmektedir. Pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiyi sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 diabetes mellitus gelişir. Hiperinsülineminin aterosklerozu uyardığı endotel ve intima kalınlaşmasını arttırdığı söylenirse de, ateroskleroza yolaçan neden hiperinsülinemi değil, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir.

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direncinin metabolik sendromda oynadığı patofizyolojik rolde immünite ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir [30]. Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arası olması önerilmiştir [31]. Bozulmuş glukoz toleransı ise, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dl bulunmasıdır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı birarada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilir. Bu hastalarda diabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir.

Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi, ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır. Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, diyabeti olmayan, miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur [32]. Bu nedenle ATP III kılavuzunda diabetes mellituslu hastalardaki kardiyovasküler risk, koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul edilmiş ve diabetes mellitus bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur, bozulmuş açlık glukozu ise riski arttırmamıştır [33]. Ailesinde tip 2 diyabet bulunanlarda glukoz tolerans testinin 2. saat değerlerinin karotis intima-media kalınlığı ile açlık glukoz değerlerinden daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir [34].

Her ne kadar ATP III kılavuzu metabolik sendrom tanısı için tek başına açlık glukoz ölçümünü önermiş olsa da glukoz tolerans testinin ve insülin duyarlılığı ölçümünün gerekliliği de hala tartışılmaktadır. Normal açlık glukoz seviyeleri bulunan kişilerde de insülin direnci bulunabilmektedir [1]. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Hem altın standard olarak kabul edilen hiperinsülinemik klamp tekniğinde hem de glukoz tolerans testine dayanan yaklaşımlarda yaşanan uygulama zorlukları nedeniyle yeni yöntemler geliştirilmiştir. Homeostaz modeli değerlendirmesi- Homeostasis Model Assesment- (HOMA) ve Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi – Quantitative Insulin Sensitivity Index- (QUICKI) metodlarında tek bir açlık insülin ve glukoz ölçümü yeterli olmaktadır [35]. Bu basitleştirilmiş insülin duyarlılık testlerinin yakın zamanda metabolik sendrom kılavuzlarında yer alabileceği düşünülebilir.

2. 1. 4. 4 Hipertansiyon

Hipertansiyon tanımlaması zaman içinde değişmiş ve giderek daha düşük değerler riskli kabul edilerek sınırlar daha aşağıya çekilmiştir. Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporuna (JNC VII) göre normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları hipertansiyon öncesi dönem olarak sınıflandırılmıştır [36]. Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında kılavuzlar arasında da farklılık gözlenmektedir. ATP III ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri olarak alınırken WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınır olarak belirtilmiştir [1,2]. Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte. Obez olmayan hipertansiyon hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir [37]. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin etkisi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkili olur [38].

2. 1. 4. 4. 1 Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)

Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin (AT) reseptörleri gibi RAS'ın çeşitli elemanları adipoz dokuda bulunmaktadır. Adipoz dokudaki RAS hormonal ve besinsel faktörlerle regüle edilmektedir ve obezite derecesi ile ilişkilidir. AT II adipoz dokunun kan akımını, büyümesini ve metabolizmasını etkileyebilir. RAS'ın en etkin peptidi olan AT II, büyük oranda G-proteinine bağlı AT 1 reseptörü aktivasyonu aracılığıyla vazomotor tonusu, kan basıncını ve kardiyovasküler yapıyı düzenleyebilir [39]. RAS'ın plak yırtılmasında ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumunda da etkileri olduğu düşünölmektedir. Hem hiperglisemi ve hem de insülin RAS'ı aktive edebilir ve böylece insülin direnci olan hastalarda hipertansiyon gelişimine yol açabilir [40,41]. Diyabetli hastalarda ACE inhibisyonu ile insülin duyarlılığı ve glisemi kontrolünde düzelme olduğu gösterilmiştir [42]. ACE inhibitörleri ile yeni tip 2 diyabet gelişme riskinde de azalma gözlenmiştir [43,44]. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) de ACE inhibitörleri kadar etkili gözökmektedir [45].

2. 1. 4. 5 Lipid Bozuklukları:

Metabolik sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşöklüğü ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır [46,47].

Lipid triadı diye de adlandırılan bu özel lipid profilinin gelişiminde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Omentumda ve barsak çevresinde biriken viseral yağ dokusu periferik yağ dokusuna göre insülinin metabolik etkilerine karşı daha dirençli, glukokortikoidler ve katekolaminler gibi lipolitik hormonların etkisine daha duyarlıdır. Çizgili kaslarda insülin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücresine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak trigliserid sentezinde kullanılır. Metabolik sendromda görülen hipertrigliseridemide başka faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Trigliseridden zengin lipoproteinlerin artışı, HDL'den kolesterolün ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmekle beraber, insülin direnci saptanmış bazı kişilerde normal trigliserid seviyeleri olmasına rağmen HDL kolesterol seviyelerinde düşüklük bulunmuş olması yine tam bilinmeyen başka mekanizmalarında olduğunu akla getirmektedir.

Hipotiroidizm ve glukokortikoid fazlalığının metabolik sendromda görülen lipid bozukluklarına benzer bir tablo oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Diğer parametrelerde de olduğu gibi dislipideminin değerlendirilmesinde kılavuzlar arasında farklılıklar bulunmaktadır; ATP III ve AACE kılavuzlarında benzer şekilde HDL kolesterolün erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl olması ile trigliseridlerin >150 mg/dl olması ayrı birer kriter olarak alınırken, WHO ve EGIR tanımlamalarında dislipidemi başlığı altında tek bir parametre olarak yer almaktadır. WHO tanımlamasında sınırlar trigliserid için > 150 mg/dl ve HDL kolesterol için erkeklerde < 35 mg/dl, kadınlarda < 39 mg/dl olarak kabul edilirken, EGIR tanımlamasında ise trigliserid > 200 mg/dl ve/veya HDL kolesterol < 39 mg/dl veya “dislipidemi tedavisi altında olmak” ifadesi yer almaktadır [2].

Burada metabolik sendrom, diyabet ve dislipidemide anahtar rol oynayan bir reseptör ailesine biraz daha yakından bakalım. PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)lar değişik genler tarafından kodlanan ve α , β / δ ve γ adlı üç izoformdan oluşan nükleer hormon reseptör ailesi üyeleridirler. Adipogenez, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon ve kan basıncı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Yağ asitleri ve eikosanoidler doğal ligandlarıdır. Yakın zamanda elde edilen bulgular insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz ve albuminüri de dahil olmak üzere metabolik sendrom bileşenleri ile PPAR aktivitesi arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hem lipid düşürücülerden fibrik asid gibi PPAR- α agonistlerinin hem de tiazolidindionlar gibi PPAR- γ agonistlerinin metabolik sendrom bileşenleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir [48]. PPAR- γ 1 subtipi dokularda daha yaygın bulunurken PPAR- γ 2

subtipi adipoz dokuya daha spesifiktir. Tiazolidindionların anahtar etkileri adipositlerde oluşmaktadır. Yapısal olarak PPAR- γ 'a çok benzeyen PPAR- α yüksek oranda karaciğerde eksprese edilir. Tiazolidindionların iki temel etkileri vardır: Birincisi;vücudun en büyük endokrin organı olan adipoz dokunun salgıladığı TNF- α , IL-6 ve rezistini azaltırlar. İkincisi; karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerine olan etkileri ile adipositlere yağ asiti transferine yol açarlar [49]. Sonuçta karaciğerden glukoz çıkışını azaltır, periferik dokulara glukoz girişini ve yağ depolanmasını arttırlar.

2. 1. 4. 6 Polikistik over sendromu (PCOS)

İlk defa 1935'de Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan PCOS, yaklaşık %5-10 prevalansı ile reproduktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü 1990 yılında PCOS'un tanı kriterlerini standartlaştırmıştır. Bu kriterler hiperandrojenizm (akne ve hirsutizm olsun ya da olmasın) ve oligo-anovulatuvar infertilitedir. Kesin tanı için bunlara neden olabilecek sekonder nedenler (hipotiroidi, hiperprolaktinemi, kongenital adrenal hiperplazi, over ve adrenallerin hormon salgılayan tümörleri) ekarte edilmelidir. Polikistik over sendromunun patogenezinde anahtar rolü, hiperinsülinemiyle beraber olan insülin direnci ve overlerde luteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı oynuyor görünmektedir. Hiperinsülinizmin de ovariyen androjen sekresyonu stimülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir [50].

İnsülin direnci ile ilişkili bu sendromda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Kırklı yaşlardaki polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %40'ında bozulmuş glukoz tolerans testi bulunduğu bildirilmiştir [51]. İnsülin direnci ile ilişkili diğer sendromlarda olduğu gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar tedavide olumlu sonuçlar vermektedir.

2. 1. 4. 7 Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya non-alkolik steatohepatit (NASH) diğer insülin direnci sendromları gibi obezite, hipertrigliseridemi, diyabet ve hipertansiyon ile yakın ilişkilidir [52]. NASH, hafif steatozdan son dönem karaciğer hastalığına kadar değişebilir, değişik etnik gruplarda değişik oranlarda görülür. Sıklığı %10 ile %24 arasında belirtilmiştir [53]. NASH'ı olan hastaların %40'ında diyabet ve %20'sinde bozulmuş glukoz toleransı bulunmaktadır. Diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinde non alkolik karaciğer hastalığı ve bunların %20'sinde de NASH görülmektedir. Tedavisi obezite ve insülin direncine yöneliktir.

2. 1. 4. 8 İnflamasyon

Metabolik sendromun düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktivasyonuna dair ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon ‘akut faz cevabı’ olarak bilinmektedir. C-Reaktif Protein (CRP), kompleman, serum amiloid A, α 1-asid glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojen bu proteinlerden bazılarıdır. Akut faz proteinlerinin sentezleri interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. Amaç hasarı sınırlandırmak ve iyileşme sürecini başlatmaktır. İnflamatuvar süreçte endotel aktivasyonunun da önemli yeri vardır. Endotel aktive olunca veya başka bir deyişle endotel disfonksiyonu başlayınca, hücre adhezyon molekülü ekspresyonunu artar, endotelyal nitrik oksit (NO) sentezi azalır, Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyesi azalır, monositlerin kemoatraksiyonu, adezyonu ve subendotelyal bölgeye geçişi artar. Bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [54,55]. Obezite, sigara içimi, östrojen tedavisi, kronik bronşiyal veya periodontal inflamasyon CRP seviyelerini arttırmaktadır.

İnsülin direncinde IL-6, TNF- α ve CRP seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen, inflamasyonun mu süreci başlattığı, yoksa inflamasyonun, insülin direnci ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu mu olduğu henüz net değildir [16].

2. 1. 4. 8. 1 Proinflamatuvar ve protrombotik durumlar

Metabolik sendromlu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından birini de koagulasyon artışı oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombusün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinlizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (urokinaz plazminojen aktivatörü)’nü inhibe eden PAI-1 seviyeleri ise artar. PAI-1 artışı düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engeller. Bunun sonucunda aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıf kalacağından, plağın yırtılması kolaylaşır [42].

2. 1. 4. 9 Endotel Disfonksiyonu

Son yıllarda kardiyovasküler biyoloji ve patobiyolojide endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları

ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine olan etkileri ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler.

Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar, vazodilatör etkili nitrik oksit düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik mediyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur [56]. Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler, çoğalırlar ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını arttırlar. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır [57].

İnsülin, bir yandan fizyolojik konsantrasyonlarında NO salınımını arttırarak vazodilatör ve anti-inflamatuvar etki gösterirken öte yandan hiperinsülinemi, endotel ve damar düz kas hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İnsülin direnci, NO aracılı vazodilatasyonu bozar. Metabolik sendromda ve diyabette superoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. İnsülin direnci aynı zamanda adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, endotelin ve anjiyotensin II artışı eşlik eder. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi beraberliği transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu arttırarak TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar mediyatörlerin sentezini arttırır. Diyabet gelişimi için yüksek risk altında bulunan Tip 2 diyabetli kişilerin birinci dereceden akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir.

Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak gelişir.

Bütün bu klinik ve fizyopatolojik değişiklikler metabolik sendromlu hastalarda aterosklerotik kalp damar hastalıklarının gelişimine yol açan faktörlerdir.

2. 1. 5 Klinik Değerlendirme

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin sorgulanması kardiyovasküler hastalık ve diyabet için riskli kişilerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Fizik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olarak bel çevresi de ölçülmelidir. Bel çevresi değerleri bel kalça oranından daha değerli kabul edilmektedir [58]. Metabolik sendrom şüphesi olanlarda açlık plazma glukozu ve lipid profili, ürik asit ve transaminaz düzeyleri ölçülmelidir. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile insülin direncinin tayini oldukça değerli bilgi vermesine rağmen, günlük klinik uygulamada önerilmemektedir. Oral glukoz tolerans testi, seçilmiş olgularda uygulanmalıdır. Yüksek duyarlıklı CRP ölçümü, yaygın kabul görmemiş olmakla birlikte, bazı kaynaklarca kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda önerilmektedir. Metabolik sendrom saptanan hastalar kardiyovasküler hastalık açısından dikkatle değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

2. 1. 6 Tedavi

Metabolik sendromun tedavisine yönelik geniş, randomize çalışmalar yayınlanmamıştır. Ayrıca, bu hastalarda kan basıncı ve lipid tedavisi hedeflerinde de henüz görüş birliğine ulaşılmamıştır. Öncelikle, temel bozukluk olarak görülen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Ayrıca, metabolik sendromun her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır..

Genetik özellik yanında, çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir [59].

2. 1. 6. 1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

2. 1. 6. 1. 1 Beslenme: Beslenmenin düzenlenmesi yalnızca obezitenin tedavisinde değil, kan basıncı, glisemi ve lipid profilinin düzeltilmesinde, diyabetin ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde de etkilidir. Doymuş yağlardan kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin diyet uygulanan kişilerde kilo kaybından bağımsız olarak kan basıncında anlamlı azalmalar gözlenmiştir [60]. Karbonhidrattan zengin beslenme LDL kolesterolü düşürürken, beraberinde HDL kolesterolü de düşürmektedir. Hipertrigliseridemi veya HDL kolesterol düşüklüğü durumunda, diyetin karbonhidrat içeriği azaltılmalı, tekli doymamış yağ oranı artırılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlanması önerilir.

2. 1. 6. 1. 2 Egzersiz: İskelet kası dolaşımdaki glukozun büyük kısmını tüketir. İnsülin direnci varlığında iskelet kasının non-oksidatif glukoz metabolizması azalır. Fiziksel aktivite

iskelet kasının lipid içeriğini ve insülin direncini beden kütle indeksinden bağımsız olarak azaltır. Düzenli egzersiz vücut ağırlığını ve yağ oranını azaltır, HbA1c, LDL kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü artırır [16]. Önerilen egzersizler arasında yüzme, bisiklet kullanma, tempolu yürüyüş ve koşu yer almaktadır. Egzersizin insülin direnci üzerine olan olumlu etkisi kısa süreli olup, bırakıldıktan 3-5 gün sonra tamamen kalkmaktadır. Bu nedenle, orta yoğunluktaki bu egzersizlerin günde 30 dakikadan az olmamak üzere, haftanın çoğu günü, ideali hergün yapılması önerilmektedir [38].

Yaşam tarzı değişikliklerinin etkin bir şekilde uygulanması birçok hasta için tek başına bile yeterli olacaktır. Haftada iki buçuk saatlik egzersiz ve vücut ağırlığının %7sinin kaybını sağlayan bir yaşam tarzı düzenlemesi ile, bozulmuş glukoz toleransı olan obez kişilerde tip 2 diyabet gelişimi riskinin %58 oranında azaltılabildiği görülmüştür [61].

Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracığı aşikardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

2. 1. 6. 2 Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır. LDL kolesterolü 100 mg/dl nin üzerinde olan ve çok yüksek riskli grupta bulunan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile farmakolojik tedavinin eş zamanlı başlanması önerilir [62]. Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir [63]. Ağır kombine hiperlipidemisi olanlarda gerekirse statin-fenofibrat kombinasyonu yapılabilir.

Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturur. Yetersiz kaldığı durumlarda insülin duyarlılığını arttıran ajanların kullanımı düşünülebilir. Metformin ve tiazolidindionların insülin direncini azaltıcı etkileri vardır. Glukoz tolerans bozukluğu olan obez kişilerde metformin ile, gestasyonel diyabet anamnezi olan kadınlarda troglitazon ile tip 2 diyabet gelişimi riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir [64]. Ancak, hiperglisemisi olmayan bireylerde yalnızca insülin direncini azaltmak amacıyla farmakolojik tedavi henüz önerilmemektedir. Çift yönlü peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) agonistleriyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Hem PPAR γ hem de PPAR α üzerinde etkili olan bu ajanların insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düşüklüğü üzerine etkili olacağı düşünülmektedir. Akarboz kullanımının da hem tip 2 diyabet, hem de hipertansiyon

ve kardiyovasküler olayların gelişiminin önlenmesinde etkili olduğuna dair sonuçlar bulunmaktadır [65,66].

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri yetersiz kaldığında farmakolojik olarak iki grup ilaç kullanılabilir: bir iştah baskılayıcı ajan olan sibutramin ve yağ emilimini engelleyerek etki gösteren orlistat. Bu ajanlarla başlangıç ağırlığın %5- 10'u gibi ılımlı bir kilo kaybı sağlamak mümkündür. Ancak, metabolik sendromlu hastalarda sibutramin kullanımının hipertansiyonu olan hastalarda uygun olmadığı, orlistat tedavisinin de HDL kolesterolü düşürücü etkisi olduğu hatırlanmalıdır. Endojen kannabinoid reseptörlerine yönelik olan ve faz 3 çalışmaları yapılmakta olan ilaçlarla ilgili olumlu sonuçlar gelmektedir. Morbid obez kişilerde mide bandı veya gastrik bypass gibi cerrahi yaklaşımlar denenebilir.

Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Metabolik etkilerde çeşitli antihipertansif ilaç sınıfları arasında belirgin farklar vardır. Hatta aynı gruptan farklı ilaçların, ya da aynı ilacın farklı dozlarının metabolik etkileri farklıdır. Bunun en güzel örneklerini beta blokerler ve diüretikler oluşturur. Beta blokerler genel olarak glikoz ve lipid metabolizmasını olumsuz etkileyen ilaçlar olarak bilinir. Gerçekten de selektif olmayan ve intrinsek semptomimetik aktivitesi (İSA) bulunmayan bir beta bloker olan propranolol, insülin direncini artıran, trigliserid düzeylerini yükselten bir antihipertansiftir. Halbuki kardiyoselektif bir beta bloker olan atenolol, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmasında diyabetli hastalarda başarıyla ve güvenle kullanılmıştır. Kardiyoselektivite yanında, İSA'nın da pozitif olması insülin direnci ve plazma lipidleri üzerine olumlu sayılabilecek etkileri getirirse de kardiyovasküler koruma amacıyla İSA'sı bulunmayan ajanlar tercih edilmektedir. Tiyazid grubu diüretiklerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı çok merkezli randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Diüretiklerin dezavantajı; dislipidemi, karbonhidrat metabolizmasında bozulma, hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemiye yolaçabilmeleridir. Ancak düşük dozda (12.5-25 mg hidroklorotiazid) kullanıldıklarında bu yan etkiler minimale iner. Hidroklorotiazidin 25mg/gün dozunu geçmediği çalışmalarda, insülin duyarlılığını önemli ölçüde azaltmadığı görülmüştür. Metabolik parametreleri olumlu etkileyen antihipertansif grubu alfa blokerlerdir. Alfa-1 reseptör blokerleri total kolesterol ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterolü yükseltir ve insülin duyarlılığını artırır. Alfa-1 blokerler hipertansiyonun başlangıç monoterapisinde tercih edilmemelerine rağmen, 2003 Avrupa Hipertansiyon Kılavuzunda hiperlipidemili hastalarda önerilen antihipertansiflerdir. Kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB'ler lipidlere etki bakımından nötral kabul edilir.

Antihipertansiflerin sıklıkla kombine kullanımlarına ihtiyaç olduğunda, birlikte verildiklerinde oluşturacakları metabolik etkiler de önemlidir. Tiyazidlerin beta blokerlerle kombinasyonu insülin direncini ve dislipidemi artırır.

Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz aspirin kullanımı hem birincil hem de ikincil korumada önerilmektedir. Bu amaçla günlük 75-100 mg aspirin yeterlidir.

2. 1. 7 Sonuç:

Metabolik sendrom, insülin direnci, visceral obezite, hiperglisemi, aterojenik dislipidemi ve kan basıncı yüksekliği yanında, vasküler inflamasyon, mikroalbüminüri, hiperürisemi ve aterotromboza eğilim gibi diğer özellikleri ile metabolik, kardiyovasküler ve renal komplikasyonların en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır. Metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesi en öncelikli ve etkili yaklaşımdır. Bunun yanında insülin direncini azaltan, kan basıncını ve serum lipid profilini düzeltten, tip 2 diyabet gelişimini ve/veya aterotrombotik olayları önlediği kanıtlanmış farmakolojik ajanların da tedavide yeri vardır.

2. 2 Mikroalbüminüri

Albümin elektronegatif bir serum proteindir ve molekül ağırlığı 66349 daltondur. Glomerüler filtrasyondan sonra albüminin bir kısmı tübüler epitelyum hücrelerinde reabsorbe olur. Proteazlar albümin molekülünü fragmanlara ayırır ve bunların bazıları tübüler sıvı içine geri sızar [67]. Buna ilaveten albümin renal pelvisten üretraya kadar herhangi bir yerdeki inflamatuvar lezyona bağlı idrara ulaşabilir. Üriner yoldaki inflamasyon yokluğunda; glomerüler kaynaklı intakt albümin idrardaki albüminin esas kaynağıdır.

Albümin birçok metotla tespit edilebilir. Bunlar; presipitasyon (kaynatma, sulfasalilik asit), dye-binding (biuret, tetrabromfenol, albümin-blue-580) immünolojik tespit (Radyoimmünoassay, nefolometri, test stribi), moleküler şekil ve boyut (HPLC-spektrofotometri). İmmunonefolometrik metotlar antikorlarla sadece komple albümin moleküllerini tanıırken albüminin peptid fragmanları dye testlerle ve spesifik spektrofotometrik yöntemlerle ölçülebilir [68,69]. Klinik amaçlarla en çok immünolojik metotlar kullanılır. Kolay kullanılması, fiyatının rölatif ucuz olmasının yanı sıra küçük miktardaki albümini (<200 mg/L) tespit edebilme yeteneğine sahiptir.

Üriner albümin ekskresyonunun klinikte en iyi şekilde kullanılması amacıyla klinisyenin bilmesi gereken faktörler;

a. Ne çeşit albümin molekülü idrarda bulunur ve hangi metotla bunların hepsi en iyi şekilde gösterilebilir

b. İdrar örneğinin hangi metodu önerilmeli ve üriner albümin ekskresyonu seviyeleri nasıl yorumlanmalı

c. Üriner albümin ekskresyonundaki farklılıkları nasıl azaltmalı

d. Sonuçlar nasıl yorumlanmalı ve sonuçlara göre hastalara nasıl yaklaşılmalı

İdrar albümin konsantrasyonu; albümin ekskresyonu ve idrardaki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 24 saatlik idrar (mg/gün) veya gecedan sabaha (mcg/dk) kadar biriktirilen idrarda bakılır. İlk basamak tanı ve epidemiyolojik çalışmalarda spot idrarda da mikroalbuminüri ve eş zamanlı kreatinin ekskresyonu bakılabilir.

Mikroalbuminüri idrarda 30-300 mg/gün yada 20-200 µg/dk albumin bulunmasıdır. Normalde idrardan protein atılımı 100- 200 mg/gün'ü geçmez. Üriner albümin ekskresyonu; ateş, ağır egzersiz, kalp yetmezliği, hematüri ve idrar yolu enfeksiyonu sırasında bir miktar artış yapabilir. Süresi ve yoğunluğu sebebe bağlı olarak değişebilir [70]. Normalde üriner albümin ekskresyonu sirkadiyen bir patern gösterir [71].

2. 2. 1 Mikroalbuminüri ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, santral obezite ve dislipidemiye içeren metabolik komponentlerin bir arada bulunması durumudur. Mikroalbuminüri diabetik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur. Erken diabetik nefropatinin markırı olarak değerlendirilir ve glomerüler filtrenin albumin geçişine izin verecek kadar hasarlandığı kabul edilir. Bunun yanında mikroalbuminürinin diyabetik ve non-diyabetik hastalarda renal ve/veya kardiovasküler riskler için prognostik olduğunu saptayan çalışmaların artması mikroalbuminüri değerlendirmesinin sadece diyabetik hastalarda değil, diğer metabolik risk faktörleri taşıyan hastaların değerlendirilmesinde de önerilmektedir [72,73,74,75,76,77,78].

Hipertansiyon ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir [79,80,81,82]. İntraglomerüler kapiller basıncının artması, albümin sızmasının nedeni olabileceği düşünülür [83]. Klinik olarak mikroalbuminüri hipertansiyonun erken vasküler komplikasyonunun indikatörü olabilir [84].

Kardiyovasküler ve böbrek hastalığında mikroalbuminürinin mekanizması tam olarak belli değildir [85]. Yüksek kan basıncı, hiperglisemi ve sitokin artışı tarafından TGF-β'nin artışı stimüle olur [85]. RAS aktivasyonu ile ilişkili olan renal fibrozis için mikroalbuminüri anahtar mediatör olabilir [85]. TGF-β'nin lizozomal enzim aktivasyonunu azalttığı

bilinmektedir ve bu lizozomal enzim aktivitesindeki azalma glomerüler permeabilitede değişiklikler olmaksızın immünreaktif albümin ekskresyonunu arttırdığı, albümin fragmentasyonunda azalmaya neden olduğu bilinir [85]. Çeşitli sitokinlerin sekresyonu sonucunda idrardaki protein artış durumu biliniyor [85]. Bu sitokinler inflamasyon ve fibrojeniz vasıtasıyla ilerki tubulointertisyel hasara yol açar [85].

Mikroalbuminürinin hipertansiyon, santral obezite ve metabolik sendromun tüm komponentleri ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur [86]. Ancak metabolik sendromun bir parçası olarak mikroalbuminürinin eklenmesi konusunda insülin rezistansı ile zayıf bir ilişkisi olması nedeniyle farklı sonuçlar saptanan çalışmalar [79] farklı değerlendirmelere yol açmıştır. Bununla birlikte 1998 yılında WHO tarafından mikroalbuminüri metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul edilmiş ve tanı kriterleri arasında yer almıştır [3]. Ancak bundan sonra yapılan NCEP-ATP III ve EGIR metabolik sendrom tanı kriterlerinde mikroalbuminüri metabolik sendromun bir komponenti olarak yer almamıştır [4,6].

Mikroalbuminüri genel vasküler endotelial hasarın, özellikle artmış vasküler permeabilitenin renal ekspresyonu olabilir ve bu yüzden aterosklerozisin erken belirleyicisi olabilir [87].

2. 3 Diabetik nefropati

Diabetik nefropati hem Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) hemde Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeniyle ilk kez diyalize giren hastaların yaklaşık %50'sinde etyoloji DM'dir ve diabete bağlı mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Yine bu ülkelerde her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hastaların üçte birinde tanı diabetik nefropatidir [88,89,90,91].Diabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile **diabetik nefropati** tanısı konulur [88]. Kronik ve progresif bir hastalık olan diabetik nefropati, idrar albuminindeki artışın yanında artan kan basıncı ve azalan böbrek fonksiyonuyla karakterizedir [88].

2. 3. 1 Epidemiyoloji

Diabetik nefropati Tip 1 hastaların %30 ve Tip 2 hastaların %50'sinde gözlenir. Etnik faktörler Tip 2 DM'li hastalar arasındaki diabetik nefropati insidansını etkiler. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılar da ve Pima yerlilerinde insidans % 40- 60 iken Beyaz

ırkta %10- 20 dir. Bunda genetik yatkınlık, diyet ve hipertansiyonun rol oynaması muhtemeldir [89,93]. Diabetli hastaların yaklaşık %75- 95'i Tip 2 DM iken diabetik nefropatili hastalarında çoğunluğu da Tip 2 DM dur. Son iki dekatta DM hastalar arasında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş insidansı artarken bu hastaların çoğunun Tip 2 DM oluşu dikkat çekicidir. Bunun nedenleri olarak DM'nin ve özellikle Tip 2 nin prevalansındaki artış ve kardiovasküler mortalitede azalmayla birlikte Tip 2 hastalarının yaşam süresindeki uzama gösterilir [93]. Amerika Birleşik Devletlerinde SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi başlanan hastalarda diabetik nefropati sıklığı 1976 yılında yaklaşık %3 iken 1994 yılında bu rakam %18'lere ulaşmıştır. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemine göre 1991 yılında hemodiyalize giren hastaların yaklaşık %4,7'si diabete bağlı böbrek yetmezliği iken bu oran 1999 yılında %16,5 ve 2004'te ise %21.3'e çıkmıştır [88].

Yaşam kalitesini, mortalite ve morbiditeyi etkileyen bu rahatsızlık aynı zamanda gittikçe büyüyen bir ekonomik problemdir [89,93].

2. 3. 2 Klinik gidiş

Tip 1 DM ve Tip 2 DM hipergliseminin neden olduğu ve buna bağlı benzer komplikasyonların izlendiği kronik metabolik bir hastalık olmasına rağmen iki farklı hastalıktır ve diabetik nefropatinin gelişimi açısından bazı noktalarda önemli farklılıklar gösterirler.

2. 3. 2. 1 Tip 1 Diabetik Nefropati

Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM'li hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır.

EVRE 1 (Hipertrofi- Hiperfiltrasyon Dönemi):

Tip 1 DM'li hastalarda diabet tanısı konulduğunda glomerül filtrasyon değeri %20- 40 artar ve %150 değerlerine ulaşır. İdrar protein atılımı GFR'ye paralel olarak artmıştır, ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir. Bu dönemde böbrek hacmi ile hiperfiltrasyon arasında yakın ilişki vardır.

EVRE 2 (Sessiz Dönem):

Glomerül filtrasyon hızındaki artış devam eder ve idrar albumin değeri normal sınırlardadır. Kan basıncı çoğunlukla normaldir. Konvansiyonel insülin tedavisi alanlarda bu evre 5- 15 yıl sürer. Klinik olarak birinci evreden ayrılamayan bu dönemde böbrekte önemli patolojik değişiklikler olur. Glomerül bazal membranı kalınlaşmış ve mezengium hacmi artmıştır. Bu dönemde hiperfiltrasyonla kan şekeri düzeyi doğrudan ilişkilidir. Kan şekeri düzeyi 250 mg/dl üzerinde seyreden olgularda GFR'de azalma olur.

EVRE 3 (Mikroalbuminüri- Başlangıç Dönemi):

Diabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar.GFR yüksek veya normal sınırlara inmiştir. İdrardaki albumin miktarı 20-200 µg/dk (30-300 mg/24 saat) arasındadır. Kan basıncı normal sınırlarda bulunmakla birlikte daha önceki değerlere göre artış gösterir. Bu evredeki önemli histolojik değişiklikler bazal membran kalınlaşması, mezengium hacminde artış, filtrasyon yüzeyinde kalınlaşmadır. Ergenlik döneminde mikroalbuminürisi olanlarda daha hızlı olmak üzere GFR'de yıllık yaklaşık 1,1 ml/dk azalma izlenir. GFR'deki azalma bazal membran kalınlaşması ve interstisyum hacminde artışla doğru orantılıdır.

EVRE 4 (Aşık Nefropati Dönemi):

Bu evrede >300mg/gün albuminüri ve süregen proteinüri vardır. Her yıl proteinüri miktarı %15- 40'luk artış gösterir. GFR'de yıllık 10 -12 ml/dk lık geriye dönüşsüz azalma ortaya çıkar. Kan basıncı yükselmiştir. Kan basıncı ne kadar kontrolsüzse GFR'deki azalma o kadar hızlıdır.

EVRE 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği):

Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra renal replasmana ihtiyaç duyulur. Bu hastalarda artık SDBY gelişmiştir [88].

2. 3. 2. 2 Tip 2 Diabetik Nefropati

Tip 2 DM'li hastalarda renal yetmezliğin seyri heterojen özellik gösterir. Doğal seyri hakkında bilinenler ise sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler Tip 1 diabetik nefropati ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tip 2 DM'de normoalbuminürik mikroalbuminürik ve makroalbuminürik evreler arasında geçiş Tip 1 DM ile karşılaştırıldığında oldukça değişkendir. Tip 2 DM'lilerin ancak %30 -40'ında filtrasyon artışı olur. Bu artış hastanın o andaki kan basıncı, önceki kan şekeri ayarı ve lipid düzeyinden bağımsızdır.Glomerüllerde hipertrofiye pek rastlanmaz. Hastaların yaklaşık %20- 30'unda tanı anında yapısal değişiklikler ve bunların %5- 20'sinde bu evrede geriye dönebilen mikroalbuminüri vardır. Mikroalbuminürisi olan bu hastaların 10 yıl içerisinde nefrotik düzeyde proteinürisi gelişir ve kardiovasküler olay riski artmıştır.

Mikroalbuminürisi olan hastaların büyük bir bölümünde böbrek biopsi materyalinde nonspesifik değişiklikler yada normal görünümlü glomerüller izlenmiştir. Glomerüler histoloji diabetik nefropati için atipiktir ve daha ileri düzeyde arteriel ve/veya tübülointerstisyel lezyonlar izlenir. Tip 2 diabetik nefropatili hastalarda GFR'deki azalma hastalara göre değişkenlik göstermekle birlikte yıllık ortalama 12 ml/dk dır. Özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği diabetik glomerülopatinin evresini ve GFR'deki azalmayı önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların %5- 15'inde SDBY gelişir [88,89,94,95].

2. 3. 2. 2. 1 Tip 2 Diabetik nefropatide karakteristik özellikler

Evre 1 Normal serum kreatinin ve artmış GFR (fakat Tip 1 DM'deki kadar artmamıştır). Metabolik sendrom yada Tip 2 DM ilişkili esansiyel hipertansiyon nedeniyle kan basıncı yüksek olabilir.

Evre 2 Hipergliseminin tanı ve tedavisi sonrasında anormal albuminüri kaybolabilir. Glisemik kontrol ile GFR'deki kayıp hafifletilebilir fakat kan basıncı artma eğilimindedir.

Evre 3a İlk tanı anında mikroalbuminüri saptanabilir (uzun yıllar tanı konmadan kalabileceğinden) Diabetli hastada yıllar sonra kan basıncı artışına ve glisemik kontrole bağlı olarak normoalbuminüriden mikroalbuminüri gelişir.

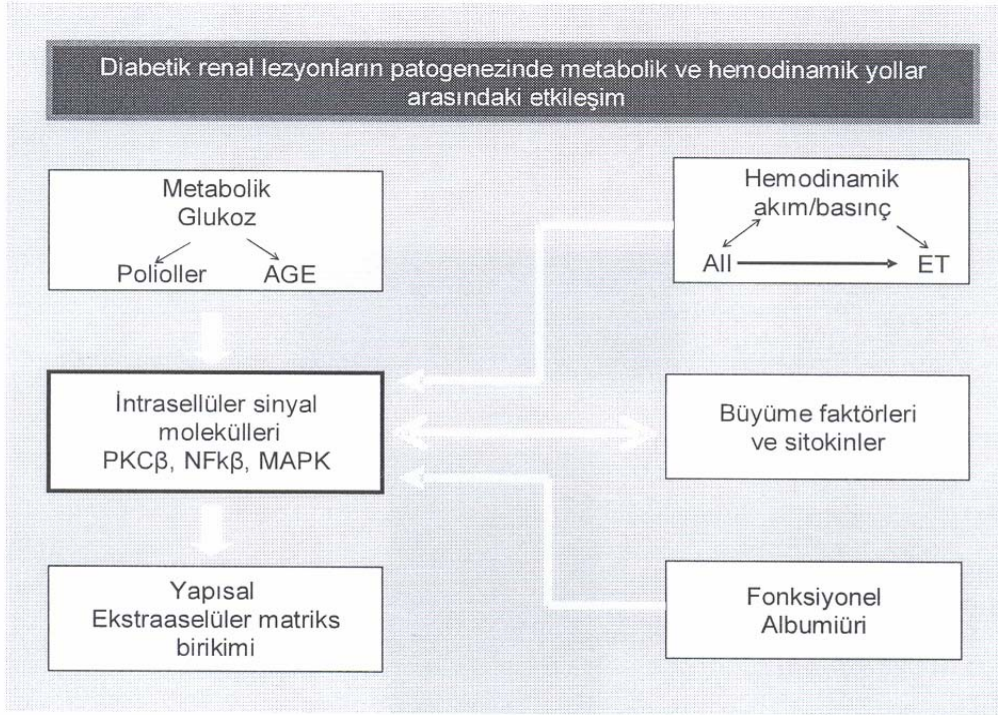
Evre 3b Hipertansiyon sık izlenir. Glomerüler filtrasyon hızı hala normaldir fakat artma eğilimindedir. Bazı çalışmalarda yüksek normoalbuminüri ile beraber GFR'de azalma vardır.

Evre 4 Diabetli hastada tipik olarak 10- 15 yıl içinde proteinüri gelişir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalmadaki değişkenlik metabolik ve kan basıncı kontrolüne bağlıdır. Risk faktörleri, hiperglisemi ve yüksek normal kan basıncı ve hipertansiyon tedavi edilmelidir. Kan basıncı tolere edilebilen en alt seviyeye çekilmelidir. Kardiovasküler problemler siktir. Biopside tipik lezyonları vardır fakat bir kısmında başlangıçta değişiklik izlenmez. Retinopati siktir fakat her zaman yoktur.

Evre 5 Geç dönemdir ve renal yetmezlikten hemen önce veya renal yetmezlik vardır [96].

2. 3. 3 Patogenez ve yapısal renal değişiklik

Diabetik nefropati metabolik ve hemodinamik faktörler arasındaki etkileşimle olur. Hiperglisemiyle oksidatif stres artar renal polioller oluşur ve ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) böbrekte birikir. Hemodinamik faktörler, sistemik kan basıncında ve glomerüler içi basınçta artış ve vazoaaktif hormon yollarının aktivasyonu (renin-anjiotensin sistemi, endotelin) dur. Bu hemodinamik faktörler kendi başına yada metabolik faktörlerle etkileşerek bazı intraselüler yolları aktive eder ve diabetik nefropatideki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin (albuminüri, glomerüler hasar) nedeni olan sitokinlerin yapımını indükler. Diabetik nefropatide mikroanjiopatik ve makroanjiopatik hasar birlikte görülür. Mikroanjiopati DM nedeniyle uzun dönem hiperglisemiye maruz kalan böbrekte gelişen jeneralize küçük damar hastalığıdır. Arteriol ve glomerüler kapillerlerde yapısal değişiklikler olur. Diabetik makroanjiopatik hasarlar ise renal arterlerin aterosklerozu, glomerüller ve tubülüslerde iskemik atrofi, infarkt, fibrozis gibi sekeller olarak karşımıza çıkar (Şekil 1).



Şekil 1: AGE, ileri glikozilasyon son ürünleri; AII, anjiotensin II; ET, endotelin; PKCβ, protein kinaz C beta; NFK-β, nükleer faktör- kappa beta; MAPK, mitojen aktive edici protein kinaz.

Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin renal lezyonları arasında temel bir farklılık yoktur. Diabetik nefropatide böbrek boyutları artmıştır.

2. 3. 4 Diabetik nefropatinin yönetiminde önerilenler

Hastaların taranması:

- Tip 1 DM tanısı konmuş hastalar tanıdan 5 yıl sonrasında yıllık mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM hasta daha erken hatta ilk tanı anında taranmalıdır. Tercih edilen tarama metodu albumin/kreatinin oranıdır. Yerleşmiş mikroalbuminürisi olan (>30 mg/gün) yada proteinürisi olan hastada (>300 mg/gün)
 - Sıkı glisemik kontrol gereklidir (hedef HbA1c <7%)
 - Sıkı kan basıncı kontrolü şarttır (hedef 130/80 mmHg ve eğer proteinüri >1 gr/gün ise 125/75 mmHg'dir).
 - Normotansif hastalarda dahil olmak üzere hepsinde ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri kullanılır.

· Proteinürüiyi azaltmak için yukarda anlatılan yaklaşımlar kullanılır (hedef %50 azalma ve 500 mg/gün'ün altında yada normale en yakın düzeyde tutulmalı). Proteinürüide artışı engellemek en önemli hedeftir.

· Hastanın diyetini gözden geçirilir ve aşırı protein tüketimi varsa azaltılır. Bazı durumlarda düşük protein diyetini seçilir.

· Hastanın kan lipid düzeyini gözden geçirmek ve önerilen değerlerde tutmayı hedeflemek gerekir.

· Hastalara sigara içmemeleri için öneride bulunmalıdır [89].

2. 4 Glomerüler Filtrasyon hızı (GFR)

2. 4. 1 Glomerüler Filtrasyon

İnsan böbreğinin her biri, glomerül adı verilen yaklaşık ~106 kapiller ünite içerir [98]. Glomerülden bowman kapsülü içine filtre olan sıvıya glomerüler filtrat adı verilir. Glomerüler kapillerlerin membranları ise glomerüler membran adını alır. Glomerüler membran özelleşmiş bir yapıdır ve başlıca 3 kısımdan oluşur:

1. Kapillerlerin kendisine ait endotel tabakası
2. Bazal membran
3. Bazal membranın dışında yer alan epitelyal hücreler

Çok katmanlı olmasına karşın glomerüler membranın geçirgenliği olağan bir kapillere göre 100- 500 kat fazladır. Kapiller endotel hücreleri arasında fenestrae (pencere) adı verilen binlerce delik yer alır. Bazal membranın diğer tarafında ise epitelyal hücrelere ait slit por adı verilen aralıklar yer alır. Permeabilitesi (geçirgenliği) fazla olmasına karşın glomerüler membranın seçiciliği molekül büyüklüğüne göre değişmektedir.

| <u>Molekül ağırlığı</u> | <u>Geçirgenlik</u> | <u>Örnek Madde</u> |
|-------------------------|--------------------|--------------------|
| 5.200 | 1.00 | İnülin |
| 30.000 | 0.5 | Küçük |
| protein | | |
| 69.000 | 0.005 | Albumin |

Bu seçiciliğin iki nedeni vardır:

1. Slit porların büyüklüğü
2. Elektriksel yük: Glomerül porlarının bazal membran kısımları kuvvetli negatif yüke sahip kompleks proteoglikanlar içerir ve dolayısıyla negatif yüklü molekülleri uzaklaştırır.

Glomerüler filtratın kompozisyonu: Glomerüler filtratın yapısı pratik açıdan plazma ile aynıdır ama içinde çok az miktarda protein içerir. İçinde eritrosit yoktur, %0.03 oranında protein içerir ve bu plazmadakinin 1/240'ı kadardır.

2. 4. 2 Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denir. Normal bireyde bu değer yaklaşık 125 ml/dakikadır. Normal (70- 140 ml/dk). Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150-180 litredir (125 ml/dakikaX 1440 dakika) ama %99'undan fazlası reabsorbe edilir ve geri kalanı idrar olarak atılır. Böbrek yetmezliğinin derecesinin saptanması, ilaç dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü önemlidir.

Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

1. Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
2. Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
3. Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı
4. Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı

(Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır).

Bu faktörleri değiştiren nedenler arasında böbrek kan akımı, afferent arteriollerin daralması, sempatik uyarım ve arteriyel basınç yer alır. Otoregülasyon nedeni ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmaz. Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15–25 mm Hg kadardır. Filtrasyon katsayısı Kf olarak gösterilir ve her iki böbrekteki glomerüler filtrasyon değerinin mm civa cinsinden filtrasyon basıncına oranlanması ile bulunur. Glomerüler filtrasyon değerini böbrekler değişen fizyolojik durumlara göre yeniden düzenleyebilir. Bu otoregulasyonda rol alan mekanizmalar miyojenik, tübüloglomeruler mekanizma ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur [99].

2. 4. 2. 1 Ultrafiltrasyonda görülen değişiklikler

Gündüz ultrafiltratı, geceye oranla %30 daha fazladır. 20-30 yaşlarında ortalama 120-130 ml/dk dır. 40 yaşından sonra glomerüler filtrasyon değeri her yıl 1ml/dk azalır. Sekizinci dekata gelindiğinde tek böbrekteki glomerül sayısı 1 milyondan 600 binlere kadar düşer [100].

Çocuklarda glomerüler filtrasyon miktarı erişkinlerden daha düşüktür ve vücut yüzey alanına göre hesaplamalar yapılır.

2. 4. 2. 2 Glomerüler filtrasyon hızındaki varyasyonlar

Glomerüler filtrasyon hızının diurnal ritminde, fizyolojik varyasyonlarda en yüksek değere öğleden sonra, en düşük değerde gece boyunca ulaşılır. Glomerüler filtrasyon hızında anlamlı artışlar gebelikte olur (% 50-60) egzersizde volum deplasmanı olduğu için GFR düşer [99].

2. 4. 3 Klirens kavramı

Klinikte glomeruler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır [99]. Glomerüler filtrasyon hızı ideal filtrasyon markırlarının üriner klirensi hesaplanarak bulunur.

$C_i = U_i V / P_i$ bu eşitlikte C_i ideal filtrasyon markırın klirensi, U_i ideal markırın üriner konsantrasyonu, V idrar akım hızı, P_i idrar toplama periodunda ideal markırın plazma konsantrasyonudur. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal markır dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır [99,101,102]. İdeal bir markırla yapılan ölçümde $C_i = GFR$ 'dir ve infüzyon hızından bağımsızdır.

Glomeruler filtrasyon hızı, eksojen bir markırın, bolus yada sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve/veya plazmada konsantrasyonunun belirlenmesiyle ölçülür. İlk eksojen markırlardan biri inulindir izotopik olarak işaretli iotalamate, iodotalamate, ^{51}Cr -EDTA, ^{99m}Tc - DPTA ve kontrast medium ioheksolün yüksek basıçlı likit kromatografi ile ölçümüyle glomerüler filtrasyon hızı belirlenir. Endojen markır olarak kreatinin, üre veya üratın klirensi yada direk plazma konsantrasyonu (kreatinin, üre, ürat, düşük molekül ağırlıklı proteinler) ölçülür [101,103,104,105].

2. 4. 3. 1 İnulin Klirensi

İnülin, 5200 Da ağırlığında bir polisakkarit olup ideal markır olma kriterlerini doldurmaktadır ve üriner klirensi glomerüler filtrasyon hızının ölçümünde uzun zamandır standart metod olarak kullanılmaktadır. Genç erkek ve kadındaki normal değerleri 130 ve 125 ml/dk/1.73 m²'dir. 30-40 yaşlarından sonra değerler her dekatta 10 ml/dk/1.73m² azalır. Ölçüm metodu ise pratik klinik kullanıma uygun değildir. Sürekli infüzyon, kateterizasyon ve yatak istirahatı gerektirir [101,105,106].

2. 4. 3. 2 GFR'nin Radyoaktif ve non Radyoaktif Maddelerle ölçümü

Radyonükleid işaretli maddeler alternatif filtrasyon markırı olarak kullanılmaktadır. ^{125}I - iotalamat, ^{51}Cr - EDTA, ^{99m}Tc - DPTA ideal markır olma kriterlerini doldururlar. İnülin klirensiyle benzer sonuçlar verirler. Güvenilir ve klinikte nispeten uygulanabilir olmasına rağmen pahalı olduğu ve hastanın radyasyona maruz kaldığı unutulmamalıdır. Çocuklarda ve gebelerde uygulanmaz . İotalamat (iyonik) ve ioheksol (non-iyonik) gibi non-

radioaktif kontrast maddelerin HPLC methodu ve X-ray floresans analizi ile plazma ve idrarda ölçümü ile de GFR hesaplanır. Bunlardan iohexol daha az allerjik potansiyel taşır ve teorik olarak daha az nefrotoksiktir. Sağlıklı bireyde veya renal patolojisi olanlarda inülin klirensiyle benzer sonuçlar verir [101,104,105,107].

2. 4. 3. 3 Üre Klirensi

Protein metabolizmasının major yan ürünü olan üre kullanımdaki ilk endojen markıdır. Üre glomerüllerden serbestçe filtre edilir, tübülüslerden sekrete edilmez fakat büyük bir kısmı (% 40-70) renal tübüllerden pasif olarak reabsorbe olur. Renal perfüzyonun azaldığı durumlarda ise filtre olan ürenin bir kısmı kan dolaşımına döneceğinden kandaki konsantrasyonu GFR değerinin daha az tahminine yol açar. İdrarla günde yaklaşık 20-30 gr üre atılır. Diyet, hepatik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, malnütrisyon ve hiperalbuminasyon durumlarında üretim hızı değişir [99,107,108].

2. 4. 3. 4 Kreatinin

Kreatin karaciğerde sentez edilir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatininin %98'i kaslardadır ve bunun %60- 70'i fosfokreatindir. Kas kreatininin nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin 113 Da ağırlığındadır. İdeal filtrasyon markırı olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını doldurmaktadır. Proteine bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre edilir, böbreklerde metabolize olmaz fakat düzenli olarak sekrete edilir ve bazen de tübüllerden reabsorbe olur. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon miktarı bireyler arasında ve aynı bireyde değişkendir. Kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle kreatinin klirensiyle bulunan değer glomerüler filtrasyon değerinden %15 daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatinin tübüler sekresyonu daha da artar ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensinin gerçek GFR'ye oranı 2- 2.5'e yükselir. Bu nedenlerle kreatinin klirensinin hesaplanması bize renal fonksiyonun yaklaşık değerini verecektir. Ortalama kreatinin yapımı kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve beyaz ırka göre siyahlarda daha fazladır. Bu durumda serum kreatinin konsantrasyonunda da yaş, cins ve ırka göre farklılıklar vardır. Hesaplı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi renal fonksiyon tayininde sık kullanılmıştır. Kan kreatinin konsantrasyonu ve GFR arasındaki nonlinear ilişkiden dolayı kreatinin konsantrasyonu hafif ve orta derecede GFR değişikliklerine tespitinde hassas değildir. Örneğin kreatinin değeri 0.6 mg/dl den 1,2mg/dl ulaşması GFR'nin yaklaşık %50 azalmasına neden olurken ikinci değer normal sınırlar içerisinde yer almaktadır. Bazal değer bilinmediğinde bu değer klinisyenin dikkatini çekmez. Glukoz, ürik asit, ketonlar, plazma proteinleri, sefalosporinler jaffe metodu kullanıldığında

yüksek kreatinin değerlerine neden olur. Cimetidine, triamterene, spironolakton, amiloride, probenecid, trimethoprim gibi ilaçlar, kreatinin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinini artırır ve klirensi azaltırlar. Kas kitlesinin kaybı halinde (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertroidizm, ALS, progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, yaşlanmayla) kreatinin üretimi azalır. Diyetle protein alımının azlığı kas kitlesini azaltarak yada bundan bağımsız olarak kreatinin havuzunu etkiler. Travma ve febril durumlarda kreatinin atılımı artar. Diabetik hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur. Bu hastalarda kas kaybı veya amputasyon nedeniyle kas kitlesinde azalma kreatinin yapımını azaltmıştır [99,101,102,103,107,108,109,110].

2. 4. 3. 4. 1 Kreatinin Klirensi Tayini

24 saat idrar toplanarak: Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi, ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla yada az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur. Simetidin, triamteren, spironolakton, amilorid, probenecid, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar.

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

2. 4. 3. 5 GFR C&G

Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir (R2= %84). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp yada obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermez. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir [99,101,111].

$$\text{GFR C\&G} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal kilo} \times F}{\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

Hasta kadınsa F= 0,85
Hasta erkekse F= 1

2. 4. 3. 6 GFR MDRD

The Modification of Diet in Renal disease çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFR tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir [112,113]. Bu eşitliğin bazı avantajları vardır boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez. Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez.

Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir [112,113].

$$\text{GFRMDRD} = 170 \times (\text{Pcr})^{0.999} \times (\text{yaş})^{0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (\text{BUN})^{0.170} \times (\text{Alb})^{+0.318}$$

2. 4. 3. 7 GFR cysc

Düşük molekül ağırlıklı serum sistatin-C'nin ideal bir GFR markırı olarak çalışılmasıyla GFR tahmini için formül geliştirilmiştir [114].

$$\text{GFRcysc} = 74.835 / \text{Sistatin C}^{1/0.75}$$

2. 4. 4 Düşük molekül ağırlıklı proteinler (LMWP)

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (B2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, Alfa-1 mikroglobulin ve sistatin C) glomerüler filtrasyon hızının tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon markırı olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur. Bunlardan B2 mikroglobulin ve sistatin C üzerine çalışmalar yoğundur. Düşük molekül ağırlıklı proteinler glomerülden serbestçe filtre olur, nerdeyse tamamen reabsorbe olur ve proksimal tübülüste katabolize edilir [103,109,110,111,115,116,117,118].

2. 4. 4. 1 B2 Mikroglobulin

Molekül ağırlığı 11.8 kDa dur. Hafif zincir HLA class I kompleksi olup ağır zincirden ayrıldıktan sonra plazmada serbest monomer olarak bulunur. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir ardından renal tübüllerden reabsorbe ve degrade edilir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Bir çok malignensi, enfeksiyöz ve lenfoproliferatif hastalıkta (multiple myeloma, AIDS) seviyesi artar. Lenfatik neoplazilerde serum konsantrasyonu prognozla direkt ilişkilidir [115,117,119].

2. 4. 4. 2 Sistatin-C

γ -trace yada post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C nonglikolize, 122 aa içeren, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir [98,103,104,107,108,109,110,112,116,118,119]. İnsan sistein proteinazları peptid ve proteinlerin intraselüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik sürecinde, kollojen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Sistatin-C, ölü hücrelerden sızan intraselüler enzimlerin bağ dokuyu hasarlamasını engeller. İnflamatuar olayda kuvvetli bir düzenleyici ve viral, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir [110,119]. İlk olarak 1961'de Clausen, normal serebrospinal sıvıda alkalik özellikte bir protein gösterdi ve bunu γ -CSF olarak isimlendirdi. Aynı yıl tübüler proteinürisi olan hastaların idrarında post- γ globulin proteini tanımlandı. 1962'de ise serebro spinal sıvı, kan, idrar, asit ve plevral sıvıda gamma elektroforetik mobilitesi olan bir protein gösterildi. 1984'te yeni bir sistein proteinaz inhibitörü (insan sistatini) izole edilmiş ve insan γ - trace proteiniyle aynı özellikleri olduğu belirtilmiştir. İnsan sistatini tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sistatin A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı sistatin-C olarak isimlendirilmiştir. İnsan sistatin ailesi bilinen 12 protein içerir [110,118]. Sistatin-C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik PH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroproteindir. Sistatin-C'nin tüm nükleotid sekansı ve 20 nolu kromozomda yerleştiği belirlenmiştir. Tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda, kolostrum, asit mayi, tükürük ve plevral sıvıda düşük konsantrasyonda bulunur. Plasental bariyeri geçmez ve 1-50 yaşları arasında serum düzeyi sabittir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0 mg/l, aralığı ise 0.6- 2.5 mg/l dir [118]. Sistatin-C tayini için plazma yada serum dondurularak veya buzdolabında haftalarca muhtemelen aylarca saklanabilir. Bunun tersine serebrospinal sıvı ve idrardaki miktarı hızla parçalanır stabil değildir. Sistatin-C düzeyini ölçmekte kullanılan iki farklı lateks immün çalışma yöntemi mevcuttur. Turbidimetri (PETİA) ve nefelometri (PENİA) metodları daha önce kullanılan yöntemlere göre daha hızlı ve güvenilirdir [108]. Sistatin-C tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmekte olup, inflammatuar olaylarda üretim hızı değişmemektedir. Yüksek doz glukokortikoid sistatin yapımını artırırken düşük yada orta doz etkisizdir [118,120]. Troid disfonksiyonunun sistatin-C düzeyine major etkisi vardır [121]. Hafif tiroid disfonksiyonu da sistatin-C seviyesi üzerinde etkilidir. Kreatinin konsantrasyonunun tersine, ötroidi haline göre hipotiroidide sistatin-C seviyesi azalır hipertiroidi de ise artar [122]. Sistatin-C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tübüler epitelyum

hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0.03- 0.3 mg/l). Serum sistatin seviyesinin GFR ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır [108,110,118].

2. 4. 4. 2. 1 Seçilmiş Hasta Gruplarında Sistatin-C

Vücut kas kitlesi azalmış yada hızlı değişikliğe uğramış hasta grupları (yaşlılar ve çocuklar) yada glomerüler filtrasyon hızının kesin tayininin kritik olduğu renal transplant hastaları için yeni bir filtrasyon markırının gelişimi faydalı olacaktır. Pediatrik populasyonda GFR'nin belirlenmesinde gold standart inülin klirensi, en sık kullanılan yöntem ise serum kreatinin tayinidir. Bu yaş grubunda kreatinin birçok limitasyonları vardır. Pubertal evrede mevcut kas kitlesi özellikle erkeklerde hızlı büyüme ile artar. Kreatinin referans değerleri puberteye kadar yaşa göre bundan sonrada cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Formülde hataları en aza indirmek için boy/kreatinin oranlanarak GFR bulunur. Spina bifida, nöromusküler hastalık, anoreksia nervroza yada karaciğer sirozu gibi durumlarda kas kitlesi azaldığı ve/veya değiştiği için bu denklikle dahi doğru GFR değeri saptanamaz [108,117,118]. Bir yaşından sonra plazma sistatin-C konsantrasyonu sabittir. Serum kreatininin aksine sistatin-C yenidoğan hatta fetusun GFR'sinin hesaplanmasında kullanılabilir. Serum sistatin-C gestasyonal yaştan bağımsız olduğu için prematürelere de kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi yada içeriği gibi değişkenlerden etkilenmez [108,118]. Yaşlılarda da kreatinin kullanımında benzer kısıtlamalar vardır. Kreatinin bazlı C&G ve MDRD eşitlikleri yine bu sorunların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Sistatin-C erken renal yetmezliğin tanısında üstün bulunmuştur [118,123]. Gebelerde sistatin-C'nin glomerüler markır olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sistatin-C preeklamsinin erken tayininde ilginç bir markır olarak karşımıza çıkar [108,118].

Renal transplant hastalarında postoperatif sistatin-C değerinin prognostik önemi ve kreatinine belirgin bir üstünlüğü olup olmadığı hala bilinmemektedir [116,118].

2. 5 Fetuin-A

İnsan α -2-Heremans Schmid glikoprotein/Fetuin-A, karaciğerde yapıp sekrete edilen bir proteindir. Hayvan deneyleri göstermiştir ki serum da yüksek konsantrasyonları insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir [124,125]. Fetuin-A geni çıkartılmış farelerde glikoz klirensi ve insülin duyarlılığının arttığı, kilo almaya direnç ve serbest yağ asitleri ve trigliserid düzeylerinin azaldığı görülmüştür [126]. İnsan fetuin-a geni kromozom 3q27'de gösterilmiş olup, ki bu bölge tip 2 diabetes mellitusa ve metabolik sendroma hassas lokus olarak haritalanmıştır [127,128]. Ayrıca sığır, koyun, fare ve domuzlardaki fetuin-A'nın

insülin reseptör tirozin kinaz inhibisyonu, fetuin-A homologları için korunmuş bir fonksiyon olduğu önerilir [129,130]. Fetuin-A olmayan farelerde insülin duyarlılığının arttığını rapor eden bir çalışma olmuştur [131]. Fakat fetuin-A'nın insanlarda insülin rezistansındaki önemi hala tam açıklanamamıştır.

İnsan Fetuin-A proteininin yüksek konsantrasyonlarının (~ 0.5-1.0 g/l), vasküler kalsifikasyonu inhibe eden major serum proteini olduğu ve kabaca bir hesapla kalsiyum ve fosfor prepsipitatının %50'sini inhibe ettiği gösterilmiştir [132,133]. Serum fetuin-A konsantrasyonu son dönem böbrek hastalarında düşük olarak bulunduğu ve bu düşük konsantrasyonun bu hastalarda kardiovasküler ve diğer tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [134]. Fetuin-A konsantrasyonunun hafif seyirdeki böbrek hastalığında kan konsantrasyonları bilinmemektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mart 2007 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Genel Dahiliye polikliniğine check-up amacıyla başvuran 50 hasta ve Transplantasyon polikliniğine başvuran sağlıklı transplantasyon verici adayı 25 hasta bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar; 20-60 yaş arası, glukokortikoid kullanmayan, bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği, malignitesi ve hamileliği olmayan, tiroid fonksiyonu ile ilgili bilinen anomalisi olmayan, bilinen hipertansiyonu olmayan, daha önceden diabetes mellitus tanısı konmamış çalışmaya uyum sağlayacak hastalardı. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, ırk), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı) verileri kaydedildi. Ağırlık, klasik baskül ile ve boy, stadiyometre ile tayin edilmiştir. Bu tayinler hasta oda giysileri içinde ve ayakkabısız iken yapılmıştır. Ölçümler aç karnına gerçekleştirildi. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfurt planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi. Hastanın processus mastoideusleri üzerine hafifçe basınç yapılarak yukarı çekildi ve böylece hastanın tam dik durması sağlandı. Ağırlık tayini için ölçüme en yakın 100 gr ve boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı.

Elde edilen verilerle;

Vücut kitle indeksi, VKI (kg/m^2)= $\frac{\text{Ağırlık}(\text{kg})}{\text{boy}^2 (\text{m}^2)}$ formülü kullanılarak hesaplandı. 30 kg/m^2 den yüksek olması ise şişman olarak kabul edildi.

Bel çevresi (waist circumference) krista iliaka ile arkus kostarum arasındaki en dar vücut çapı, kalça çevresi (hip circumference) arkada gluteus maksimuslar ve önde pubis üzerinden geçen en geniş vücut çapı olarak ölçüldü. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel/kalça oranı (waist-hip ratio, WHR) bulundu.

Gece boyu 12-14 saatlik açlıktan (yalnız su içilebilir) sonra alınan kan örneklerinden biyokimyasal (açlık kan şekeri, HDL, LDL, trigliserid, kreatinin, açlık insülini, sistatin-C, Fetuin-A) ve hormonal (TSH) parametreler belirlendi. Sistatin-C ve Fetuin-A için alınan kanlar serumlarına ayrılarak -20°C saklandı (yaklaşık 3 ay) ve diğer parametreler ise hemen çalışıldı.

Serum kreatinin (referans: 0,6- 1,2 mg/dl) ve 24 saatlik idrar kreatinin kinetik Jaffe yöntemiyle, LDL, Trigliserid ve HDL kolesterol homojen enzimatik kolorimetri yöntemiyle Hitachi Modullar PP Analyzer cihazı (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak çalışıldı. Glukoz; glukoz oksidaz, Tiroid fonksiyon testleri Abbott/ARCHITECT cihazında kemilüminometrik mikropartiküler immunoassay (CMIA) ile çalışıldı.

İnsülin düzeyi; Bio DPC firmasına ait Immulite® 2000 cihazında solid faz two-site kemiluminometrik yöntemle çalışıldı. İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre hesaplandı;

$$\text{HOMA-IR} = \left[\frac{\text{insülin } mU/l \times \text{plazma glukozu } mmol/l}{22,5} \right]$$

Metabolik sendrom tanı kriterleri içerisinde olmamasına rağmen metabolik sendromu olan hastaların HOMA değerleri 2,5'in altında olanlar, kontrol grubu hastalarımızın ise HOMA değerleri 2,5'in üstünde olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalara sabah ilk idrarlarını dökmeleri, daha sonra gün içi ve gece boyunca yaptıkları, ertesi sabahki ilk idrarında içine alacak şekilde toplama kabında biriktirerek analize getirmeleri istendi. Toplanan idrarların volümleri belirlendi. İdrar mikroalbumini düzeyleri, üretici özelliklerine bağlı kalınarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) Hitachi Modullar PP Analyzer adlı bir immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü. Eş zamanlı olarak serum ve idrar kreatininleri belirlenmiş olan hastaların kreatinin klirensi hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirensi}(ml/dk) = \frac{\text{İdrar kreatinin}(mg/dl) \times \text{Günlük idrar hacmi}(ml)}{\text{Serum kreatinin}(mg/dl)} \times 1440$$

Serum Sistatin-C, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile DYNEX Technologies DSX Modal Microelisa cihazında 96 kuyucuklu mikroplate (Biovendor laboratory Medicine, Inc., CTPark Modrice, Evropska 873, 664 42 Modrice, Czech Republic) kullanılarak çalışıldı. Tespit limidi 0.2 ng/ml idi. . İntra ve inter – assay değişkenleri yaklaşık olarak % 9.6 ve % 6.2 idi.

Serum Fetuin-A düzeyi, 96 kuyucuklu mikroplate (Biovendor laboratory Medicine) kullanılarak enzim ilişkili immünosorbent ölçümle (ELISA) hesaplandı. Fetuin-A ELISA, serumda insan fetuin-A proteinin nicel ölçümü için bir sandviç enzim immünoasseyidir. Mikrotitrasyon immuno plate içindeki kuyucuk yüzeyi poliklonal anti-human fetuin-A spesifik antikörle kaplıdır. Standartlar, özellik kontrolleri ve dilue örnekler kuyucuk içine pipetlendi. Herhangi bir fetuin-A varlığı, mobilize olmayan antikörler tarafından yakalandı ve birinci inkubasyon periyodundan sonra bağlanmayan proteinler yıkandı. Ardından poliklonal anti insan fetuin-A antikörüyle konjuge olan horse-radish perosidaz (HRP) kuyucuklarının

içine eklendi ve inkube edildi. Başka yıkama aşamasından sonra bağlanmayan antikor–HRP konjugatı uzaklaştırıldı, bir substrat solüsyonu (H₂O₂ ve TMB) kuyucukların içine eklendi. Enzimatik reaksiyonla, asidik dur solüsyonu eklendiğinde maviden sarıya dönen bir ürün oluştu. Spektrofotokimyasal olarak 450 nanometrede standart eğri çizilerek numune fetuin-A konsantrasyonları elde edildi. Test örneklerinde gerçek fetuin-A konsantrasyonu hesaplanırken dilüsyon faktörü dikkate alındı. Tespit limidi 0.35 ng/ml idi. İntra ve inter-assay değişkenleri yaklaşık % 3.5 ve % 5.5 idi.

Hastaların kan basınçları değerleri ambulatuvar kan basıncı takip cihazları sonuçlarına göre belirlendi. Sun Tech Medical (Glenwood Avenue Raleigh, NC 27617 USA) firmasının Oscar-2 24-Hr ABP marka aletleri ile ölçüldü. Alet 25 mmHg'dan başlayıp 260 mmHg basınca yükselebilecek şekilde, gündüz her yarım saatte bir, saat 23:30'dan itibaren saatte bir kan basıncını ölçecek şekilde ayarlandı. Nabız alınmadığında yada bir önceki değer ile arasında anormal fark bulunduğu durumlarda 2 ile 5 dakika aralarla tekrarlanarak ölçümler kaydedildi. Gündüz sistolik kan basıncı: 140 mmHg, diastolik kan basıncı: 90 mmHg, saat 23:30'dan sonra sistolik kan basıncı: 120 mmHg, diastolik kan basıncı: 80 mmHg değerleri üst sınır olarak kabul edildi ve bu değerlerin üzerinde çıkan değerler tüm ölçülen değerlere oranlanarak çıkan sonuçlar kaydedildi.

İstatistiksel analizler, SPSS for Win 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Numerik veriler ortalama \pm SD ve minimum ve maksimum değerler olarak verildi.

4. HASTALAR VE BULGULAR

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine başvuran toplam 75 hasta dahil edildi. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup metabolik sendrom tanısı konan ve laboratuvar sonuçlarına göre mikroalbuminüri saptanmayan 25 hastadan oluşmaktaydı. İkinci grup yine metabolik sendrom tanısı konup mikroalbuminüri olan 25 hastadan oluşmaktaydı. Üçüncü grup ise transplantasyon polikliniğimize sağlıklı transplantasyon verici aday olarak başvuran ve aktif yakınması olmayıp laboratuvarında mikroalbuminüri saptanmayan kontrol grubunu oluşturan hastalar dahil edildi.

Birinci gruptaki hastaların 17'si (%68) kadın, 8'i (%32) erkek, ikinci gruptaki hastaların 8'i (32) kadın, 17'si (%68) erkek, üçüncü gruptaki hastaların 16'sı (%64) kadın, 9'u (%36) erkekti. Toplamda 41'i (%54.7) kadın, 34'ü (%45,3) erkekti (Tablo 4.1).

| Cinsiyet | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Toplam |
|----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Kadın | 17 (% 68) | 8 (%32) | 16 (%64) | 41 (%54.7) |
| Erkek | 8 (%32) | 17 (%68) | 9 (%36) | 34 (%45.3) |
| Toplam | 25 (%100) | 25 (%100) | 25 (%100) | 75 (%100) |

Tablo 4.1: Cinsiyet dağılımı

Hastalarımızın yaş dağılımı; birinci grupta ortalama yaş: 49.2 ve standart sapma: 8.6, ikinci grupta ortalama yaş: 48.2 ve standart sapma: 7.7, üçüncü grupta ortalama yaş: 36.2 ve standart sapma: 10.0 olarak bulundu. Toplamda ortalama yaş: 44.5 ve standart sapma: 10.5 idi (Tablo 4.2).

| | Ortalama yaş ± standart sapma | Minumum-maksimum |
|---------------|-------------------------------|------------------|
| Grup 1 | 49.2 ± 8.6 | 33-59 |
| Grup 2 | 48.2 ± 7.7 | 30-58 |
| Grup 3 | 36.2 ± 10.0 | 20-57 |
| Toplam | 44.5 ± 10.5 | 20-59 |

Tablo 4.2: Yaş Dağılımı

İlk iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak hem birinci grup ile hem de ikinci grup ile kontrol grubumuz arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.0001$). Bunun nedeninin bu grubu oluşturan hastaların daha çok transplantasyon verici aday olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Tüm hastalarımızın bilgilendirilmiş onayı da alınarak demografik (yaş, cins, ırk), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı) verileri kaydedildi. Her hasta metabolik sendrom açısından tarandı. Biyokimyasal ve hormonal parametrelerin tayini için alınan kan örneklerinden biyokimyasal (açlık kan şekeri, HDL, LDL, Trigliserid, kreatinin, açlık insülini, sistatin C, Fetuin-A) ve hormonal (TSH) parametreler belirlendi. Sistatin C ve Fetuin-A için alınan kanlar serumlarına

ayrılarak -20°C saklandı (yaklaşık 3 ay) ve diğer parametreler ise hemen çalışıldı. Hastalara sabah ilk idrarlarını dökmeleri, daha sonra gün içi ve gece boyunca yaptıkları, ertesi sabahki ilk idrarı da içine alacak şekilde toplama kabında biriktirerek analize getirmeleri istendi ve mikroalbüminüri değerleri hesaplandı (Tablo 4.3).

| Parametreler | Grup 1 (ort±SD) | Grup 2 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P değeri (<) |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AKŞ (mg/dl) | 115.96±3.62 | 114.28±5.38 | 86.20±9.66 | 0.0001 |
| HOMA | 3.64±1.17 | 3.33±0.51 | 1.01±0.55 | 0.0001 |
| BKİ (kg/m ²) | 34.56±2.63 | 33.68±2.59 | 2261±1.79 | 0.0001 |
| BEL/KALÇA | 0.95±0.06 | 0.99±0.05 | 0.77±0.08 | 0.0001 |
| HDL (mg/dl) | 45.32±8.81 | 43.28±9.94 | 56.40±16.34 | 0.001 |
| LDL (mg/dl) | 120.48±27.67 | 118.48±40.35 | 105.20±30.76 | 0.220 |
| Trigliserid (mg/dl) | 188.64±75.31 | 189.36±67.70 | 93.56±33.19 | 0.0001 |
| KB sistolikteki yükseklik (%) | 30.48±22.60 | 38.16±31.68 | 2.28±3.58 | 0.0001 |
| KB diastolikteki yükseklik (%) | 38.52±27.90 | 42.84±32.13 | 3.40±6.35 | 0.0001 |
| Mikroalbüminüri (mg/gün) | 6.56±5.66 | 146.68±157.24 | 3.3±2.2 | 0.0001 |
| CRP (mg/l) | 4.4±3.6 | 3.9±3 | 1.4±2 | 0.002 |

Tablo 4.3: Metabolik sendrom tanı parametrelerinin dağılımı (ort: ortalama, SD: standart sapma, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: Homeostasis Model Assessment, BKİ: beden kütle indeksi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, KB: kan basıncı)

Bakılan LDL kolesterol ortalama değerlerinde 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ancak diğer bütün parametrelerde p değeri anlamlı olarak farklı bulundu (p<0.05)(Tablo 8).Fetuin-A ve sistatin-c arasında da fark anlamlıydı (tablo 4.4).

| | Grup1 (ort±SD) | Grup 2 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P (<) |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Fetuin-A (ng/ml) | 65.10±12.38 | 71.37±12.96 | 58.12±8.63 | 0.001 |
| Sistatin-C (ng/ml) | 1067.61±217.7 | 1501.28±494.08 | 1032.00±233.05 | 0.0001 |

Tablo 4.4: Fetuin-A ve Sistatin-C'nin dağılımı(ort: ortalama, SD: standart sapma)

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise; birinci ile ikinci grup arasında yapılan değerlendirmelerde mikroalbüminüri değerlerinde anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bu da iki grubu birbirinden ayırma nedenimiz olduğu için beklediğimiz bir sonucu (Tablo 4.5).

| Parametreler | Grup 1 (ort±SD) | Grup 2 (ort±SD) | P değeri |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| AKŞ (mg/dl) | 115.96±3.62 | 114.28±5.38 | 0.652 |
| HOMA | 3.64±1.17 | 3.33±0.51 | 0.354 |
| BKİ (kg/m ²) | 34.56±2.63 | 33.68±2.59 | 0.395 |
| BEL/KALÇA | 0.95±0.06 | 0.99±0.05 | 0.203 |
| HDL (mg/dl) | 45.32±8.81 | 43.28±9.94 | 0.824 |
| LDL (mg/dl) | 120.48±27.67 | 118.48±40.35 | 0.976 |
| Trigliserid (mg/dl) | 188.64±75.31 | 189.36±67.70 | 0.999 |
| KB sistolikteki yükseklik (%) | 30.48±22.60 | 38.16±31.68 | 0.455 |
| KB diastolikteki yükseklik (%) | 38.52±27.90 | 42.84±32.13 | 0.811 |
| Mikroalbüminüri (mg/gün) | 6.56±5.66 | 146.68±157.24 | 0.000 |
| CRP (mg/l) | 4.4±3.6 | 3.9±3 | 0.793 |

Tablo 4.5: 1. ve 2. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması (ort: ortalama, SD: standart sapma, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: Homeostasis Model Assessment, BKİ: beden kütle indeksi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, KB: kan basıncı)

Birinci ve ikinci grubun Fetuin-A ve Sistatin-C değerleri karşılaştırıldığında ise; Fetuin-A değerleri arasında fark saptanmamasına rağmen ($p>0.05$), Sistatin-C değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (tablo 4.6).

| | Grup1 (ort±SD) | Grup 2 (ort±SD) | P (<) |
|-------------------|----------------|-----------------|---------------|
| Fetuin-A (ng/ml) | 65.10±12.38 | 71.37±12.96 | 0.138 |
| Sistatin-C(ng/ml) | 1067.61±217.7 | 1501.28±494.08 | 0.0001 |

Tablo 4.6: 1. ve 2. grup fetuin-A, Sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması (ort: ortalama, SD: standart sapma)

Birinci grup ile üçüncü grup (kontrol grubu) karşılaştırıldığında ise: her iki grup arasında sadece LDL kolesterol ve mikroalbuminüri değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$) (Tablo 4.7).

| Parametreler | Grup 1 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P değeri (<) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| AKŞ (mg/dl) | 115.96±3.62 | 86.20±9.66 | 0.0001 |
| HOMA | 3.64±1.17 | 1.01±0.55 | 0.0001 |
| BKİ (kg/m ²) | 34.56±2.63 | 2261±1.79 | 0.0001 |
| BEL/KALÇA | 0.95±0.06 | 0.77±0.08 | 0.0001 |
| HDL (mg/dl) | 45.32±8.81 | 56.40±16.34 | 0.005 |
| LDL (mg/dl) | 120.48±27.67 | 105.20±30.76 | 0.244 |
| Trigliserid (mg/dl) | 188.64±75.31 | 93.56±33.19 | 0.0001 |
| KB sistolikteki yükseklik (%) | 30.48±22.60 | 2.28±3.58 | 0.0001 |
| KB diastolikteki yükseklik (%) | 38.52±27.90 | 3.40±6.35 | 0.0001 |
| Mikroalbuminüri (mg/gün) | 6.56±5.66 | 3.3±2.2 | 0.992 |
| CRP (mg/l) | 4.4±3.6 | 1.4±2 | 0.002 |

Tablo 4.7: 1. ve 3. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması (ort: ortalama, SD: standart sapma, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: Homeostasis Model Assessment, BKİ: beden kütle indeksi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, KB: kan basıncı)

Birinci ve üçüncü grup arasındaki Fetuin-A ve Sistatin-C değerleri karşılaştırıldığında ise; anlamlı fark gözlenmedi (tablo 4.8)

| | Grup1 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P (<) |
|-------------------|----------------|-----------------|--------------|
| Fetuin-A (ng/ml) | 65.10±12.38 | 58.12±8.63 | 0.088 |
| Sistatin-C(ng/ml) | 1067.61±217.7 | 1032.00±233.05 | 0.927 |

Tablo 4.8: 1. ve 3. grup fetuin-A, sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması (ort: ortalama, SD: standart sapma)

İkinci ile üçüncü grup (kontrol grubu) karşılaştırıldığında ise; sadece LDL kolesterol değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.9)

| Parametreler | Grup 2 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P değeri (<) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| AKŞ (mg/dl) | 114.28±5.38 | 86.20±9.66 | 0.0001 |
| HOMA | 3.33±0.51 | 1.01±0.55 | 0.0001 |
| BKİ (kg/m ²) | 33.68±2.59 | 2261±1.79 | 0.0001 |
| BEL/KALÇA | 0.99±0.05 | 0.77±0.08 | 0.0001 |
| HDL (mg/dl) | 43.28±9.94 | 56.40±16.34 | 0.001 |
| LDL (mg/dl) | 118.48±40.35 | 105.20±30.76 | 0.343 |
| Trigliserid (mg/dl) | 189.36±67.70 | 93.56±33.19 | 0.0001 |
| KB sistolikteki yükseklik (%) | 38.16±31.68 | 2.28±3.58 | 0.0001 |
| KB diastolikteki yükseklik (%) | 42.84±32.13 | 3.40±6.35 | 0.0001 |
| Mikroalbüminüri (mg/gün) | 146.68±157.24 | 3.3±2.2 | 0.0001 |
| CRP (mg/l) | 3.9±3 | 1.4±2 | 0.01 |

Tablo 4.9: 2. ve 3. grup Metabolik Sendrom tanı parametreleri karşılaştırılması (ort: ortalama, SD: standart sapma, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA: Homeostasis Model Assessment, BKİ: beden kütle indeksi, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, KB: kan basıncı)

Bu iki grup arasındaki Fetuin-A ve Sistatin-C değerleri karşılaştırıldığında ise; her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0.05, p<0.05) (Tablo 4.10)

| | Grup 2 (ort±SD) | Grup 3 (ort±SD) | P (<) |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Fetuin-A (ng/ml) | 71.37±12.96 | 58.12±8.63 | 0.0001 |
| Sistatin-C(ng/ml) | 1501.28±494.08 | 1032.00±233.05 | 0.0001 |

Tablo 4.10: 2. ve 3. grup fetuin-A, sistatin-C karşılaştırılması karşılaştırması (ort: ortalama, SD: standart sapma)

5. TARTIŞMA

İlk kez 1988'de Reaven [1] tarafından tanımlanan ve zaman içinde farklı içerikle ve farklı isimlerle tanımlanmış olan metabolik sendrom; bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelendiği hastalıklar grubudur. Metabolik sendromun temel bileşenlerini insülin direnci, abdominal obezite, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır. Bütün dünyada sıklığı giderek artan metabolik sendromun ülkemizde, 30 yaş ve üstü bireylerdeki sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir [9].

Mikroalbuminüri, üriner albumin atılımının hafif düzeyde artışı olup, kardiyovasküler hastalık ve klinik nefropatiyi önceden haber verir [135]. Mikroalbuminüri idrarda 30-300 mg/gün yada 20-200 µg/dk albumin bulunmasıdır. Mikroalbuminüri erken renal hastalığın, özellikle diyabete bağlı, tanısında sıkça kullanılan bir yöntemdir. Çeşitli araştırmalarda diyabetiklerde ve hipertansiflerde mikroalbuminüri prevalansı %10-40 arasında bulunmuştur [136,137]. Mikroalbuminüri genel vasküler endotelial hasarın, özellikle artmış vasküler permeabilitenin renal ekspresyonu olabilir ve bu yüzden aterosklerozun erken belirleyicisi olabilir [87]. Son yıllarda mikroalbuminürinin kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğunu gösteren çalışmaların [77,78] artması, özellikle metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu hastalık grubunda mikroalbuminürinin öneminde ön plana çıkarmıştır. Mikroalbuminürinin hipertansiyon, santral obezite ve metabolik sendromun tüm komponentleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [85,86]. Ancak mikroalbuminürinin metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul edilmesi hala tartışmalıdır [79,138]. Hipertansif ve diyabetiklerde yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, zayıf glisemik kontrol, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyi, obezite (özellikle santral), sigara kullanımı, uzun süreli diyabet, yaş gibi faktörler mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur [137,139,140,141].

Metabolik sendromlu hastalarda, erken renal hasarın tanısının, uygulaması kolay, hızlı ve güvenilir bir metodla ölçümü önemlidir; çünkü renal hasar gelişimi ve ilerleyişi erken tanı ve agresif tedavi ile engellenebilir veya yavaşlatılabilir. Günümüzde kronik hastalıkların azaltılması ve tedavisi ulusal sağlık sistemlerinin öncelikli konusunu oluşturmaktadır. Bu nedenle renal hasarın ve kardiyovasküler riskin erken belirlemesini sağlayacak taramaların yapılması kaçınılmazdır ve bu taramalar doğru tanı ve uygun tedavinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Metabolik sendromlu hastalarda renal hasara yol açacak bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve santral obezite gibi bilinen risk faktörlerinin yanında eşlik edebilecek daha az bilinen yada göz ardı edilen risk faktörlerinin yol açabileceği renal hasarı

göstermek için yapılan çalışmalar yetersizdir. Bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hastalarda renal hasara yol açabilecek diğer faktörleri tespit edebilecek erken parametreler olarak sistatin-C ve fetuin-A kullanılmıştır. Sistatin-C'nin inflamatuvar olayda kuvvetli bir düzenleyici olması ve renal hasarın gösterilmesinde son zamanlarda yaygın olarak kullanılması, fetuin-A'nın ise yüksek konsantrasyonlarının (~ 0.5-1.0 g/l), vasküler kalsifikasyonu inhibe eden serum proteini olduğunun gösterilmesi bu çalışmanın temelini oluşturmuştur.

Çalışmamızda metabolik sendromlu hasta grubunda sistatin-C ile fetuin-A'nın birbirleriyle ve günlük klinik pratikte sıklıkla kullandığımız mikroalbüminüri ile korelasyonuna baktık. Çalışmamıza aldığımız hastalardan metabolik sendromu olup mikroalbüminürisi olmayan hasta grubu (Grup 1) ile metabolik sendromu olup mikroalbüminürisi olan hasta grubu (Grup 2) arasında metabolik sendromu oluşturan komponentler (insülin direnci, hipertansiyon yükü ve diğer) arasında anlamlı fark olmamasına rağmen hastaların sistatin-C değerleri arasında fark bulundu ($p < 0.0001$). Kontrol grubu (Grup 3) ile grup 1 arasındaki sistatin-C değerleri arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen ($p > 0.05$), grup 2 ile grup 3 arasındaki sistatin-C değerleri arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.0001$). Serum sistatin-C düzeylerinin ve sistatin-C ile ilgili renal klirens hesaplamalarının özellikle serum kreatinin değerlerine göre böbrek fonksiyonlarını göstermede daha değerli bilgiler verdiğine dair yayınlar giderek artmaktadır; ancak serum sistatin-C düzeylerinin mikroalbüminüri ile yapılan çalışmaları henüz kısıtlı ve çelişkilidir. Bunun nedeninin; sistatin-C ve mikroalbüminürinin karşılaştırıldığı çalışmalar daha çok diyabetik hastalarda yapılmış olup, mikroalbüminüriye yol açabilecek diyabete eşlik eden risk faktörlerinin hesaba katılmamış olması olduğunu düşünmekteyiz.

Piwovar A ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 41 diyabetik mikroalbüminürik hastanın sistatin-C değerlerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştı ($p < 0.001$) [142].

Uslu S ve arkadaşları 54 diyabetik hasta ile 20 kontrol grubu hastasını karşılaştırdığı çalışmada diyabetik hasta grubunda sistatin-C değerlerini yüksek saptamış olup mikroalbüminürisi olan hastalarda bu değeri daha yüksek olarak bulmuştu [143].

S. Apakhan Aksun ve arkadaşlarının yaptığı 68 diyabeti olan ve 32 kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada sistatin-C düzeylerini mikroalbüminik hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptamıştı [144].

Lee BW ve arkadaşları 320 Tip 2 diyabet tanısı konmuş hasta ile yaptığı çalışmada hastaları normoalbüminürik, mikroalbüminürik ve makroalbüminürik gruplara ayırmış olup

mikroalbüminürik hasta grubunda sistatin-C düzeylerini normoalbüminürik gruba göre yüksek bulmakla birlikte makroalbüminürik hasta grubunun sistatin-C düzeyleri her iki gruptan da anlamlı olarak yüksek saptamıştır [145].

Normoalbüminürik hastalarımızın açlık kan şekerleri ile kontrol grubumuzun açlık kan şekerleri arasında anlamlı fark bulunmasına rağmen biz kendi çalışmamızda hasta grubumuza aşikar diyabeti olan hastaları almadık. Diyabete bağlı olabilecek GFR'deki azalma ve glomerüler permeabilite artışı sonucu sistatin-C klirensi değişiklikleride en aza indirgenmiş oldu. Bizim normoalbüminürik metabolik sendromlu hastalarda sistatin-C değerlerimizin kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı çıkmamasının nedeni bu olabilir.

Joachim H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 990 koroner arter hastasının sistatin-C değerlerini karşılaştırdığı çalışmada; yüksek sistatin-C konsantrasyonlarının, kardiovasküler olaylar, kalp yetmezliği insidansı ve tüm nedenlere bağlı ölüm olayları riskinin arttığını önceden haber verdiğini ve bunun klinik pratikte rutin olarak kullanılan diğer böbrek fonksiyon testleri ile ilişkilendirilemeyeceğini göstermiştir. Bu risk artışının olması hastaların düşük veya yüksek GFR ya da mikroalbüminürisi olup olmaması ile ilişkilendirilmemiştir [146]. Bu çalışma ile sistatin-C'nin de mikroalbüminüri gibi kardiyovasküler olay ve mortalitede prediktör olarak kullanılabileceği ve bunun mikroalbüminüriden bağımsız olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise metabolik sendromlu hastalarda mikroalbüminüri ile sistatin-C arasında ilişki saptanmasının; hastalarımızda aşikar kalp hastalığının olmamasına, hasta sayımızın bu çalışmaya göre daha az olmasına ve çalışmamızda kontrol grubu kullanmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Metabolik sendroma neden olan altta yatan esas sorunun insülin rezistansı olduğu düşünülmektedir [1,147]. Bu nedenle insülin rezistansını doğrudan gösterebilecek ya da insülin rezistansı ile ilişkili hastalıkların erken tanınmasını sağlayacak parametreler, bu hastalıkta yeni bir dönem oluşturacaktır. Bu konudaki son dönem çalışmaların çelişkili ve net olmayan sonuçları her yeni günde yeni parametrelerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bu parametrelerden son dönemde en çok üzerinde durulana ise fetuin-A olmuştur. Daha önceki çalışmalarda fetuin-A ile insülin direnci arasındaki ilişki hayvan deneyleri ile sınırlıydı. Bu çalışmalar, periferel dokularda fetuin-A'nın insülin üzerindeki etkisinin insülin reseptörü üzerinden yaptığını göstermiştir [124,125]. İnsanlarda fetuin-A geni, metabolik sendroma özgü lokusun öncesindeki bir bölgeye lokalizedir [148].

Joachim H ve arkadaşlarının 711 non-diyabetik koroner arter hastası ile yaptığı çalışmada fetuin-A konsantrasyonlarının normal olarak dağıldığını, fetuin-A düzeyi düşük olan grupla yüksek olan grubu karşılaştırdığında; düşük olan grubun daha genç, daha az alkol

içen, beden kitle indeksi, hemoglobin, albümin, CRP ve fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [149]. Aynı çalışmada en yüksek konsantrasyonlu fetuin-A grubundaki hastalar düzeltilmiş ve düzeltilmemiş analizlerde metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur [149]. Benzer olarak metabolik sendromun komponentlerinin sayısının artmasıyla fetuin-A değerinin de lineer olarak yükseldiği görülmüştür [149].

Katsuhito Mori ve arkadaşlarının 160 insülin direnci olup diabeti olmayan hasta ile 161 diabeti olan hastayı karşılaştırdığı çalışmada iki grup arasındaki fetuin-A değerlerinde fark saptanmamıştı, ancak regresyon analizi fetuin-A'nın non-diabetik kişilerde insülin direncinde bağımsız bir etkisi olduğunu göstermiştir. Tersine tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda fetuin-A ile insülin direnci arasında aşikar ilişki bulunmamıştır [150].

Normoalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fetuin-A değerlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen mikroalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulduğumuz çalışmada normoalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubu ile mikroalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubu arasında fetuin-A değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu her iki hasta grubumuzun mikroalbuminüri dışındaki tüm seçilme kriterlerinin benzer olmasına ve bu hastaların daha homojen bir dağılım göstermesine bağlı olabilir. Yukarıda bahsettiğimiz iki çalışmada da hastaların mikroalbuminürilerinin olup olmamasına dair bilgi olmaması nedeniyle bu hastalarda var olan metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki bağıntının, bizim çalışmamızda saptadığımız renal patolojinin yol açabileceği fetuin-A anormaliliğine bağlı olabileceği göz ardı edilmiş olabilir.

Joachim H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 970 koroner arter hastasının renal fonksiyonlarını gösteren çeşitli parametrelerle fetuin-A'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada; kreatinin klirensi, glomerüler filtrasyon hızı ve üriner albümin/kreatinin oranının fetuin-A konsantrasyonu ile ilişkisini saptamamış olup sistatin-C düzeyi yüksek olan hastalarda fetuin-A düzeyleri de yüksek saptanmıştı [151]. Bu çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda, hafif-orta derecede böbrek hastalığı olan hastaları, normal renal fonksiyona sahip hastalardan fetuin-A değerleri ile ayırmanın mümkün olmadığı sonucu çıkmıştır. Ancak bu çalışmada fetuin-A'nın esas kullanım alanı olarak düşünülen insülin direnci ilişkisine bakılmamış olup sadece koroner arter hastalarındaki ilişkisine bakılmıştır. Bu nedenle bu hastalarda hafif-orta derecede böbrek hastalığı hakkında fetuin-A'nın kullanılamayacağı sonucunun çıktığını düşünmekteyiz.

Normoalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubumuzla mikroalbuminürik metabolik sendromlu hasta grubumuz arasında; metabolik sendromun komponentleri arasında

istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen iki grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında mikroalbüminürik grubumuzun hem fetuin-A hem de sistatin-C değerlerinde anlamlı fark bulunurken, normoalbüminürik grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında bu değerlerde fark saptanmamıştır. Metabolik sendromda erken renal hasarın bir göstergesi olan mikroalbüminüriye yol açabilecek aşikar faktörler bozulmuş glikoz metabolizması, hipertansiyon, santral obezite olarak bilinmektedir. Bunun yanında, subklinik ateroskleroz ve mikroinflamasyon gibi erken renal hasara yol açabileceğini düşündüğümüz faktörlerinde göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Ancak klinikte henüz bu risk faktörlerinin yol açtığı hasarı gösterebilecek parametreler bulunmamaktadır. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmada fetuin-A ve sistatin-C'nin metabolik sendromlu hastalarda erken renal hasarın göstergesi olduğu ve eşlik eden subklinik ateroskleroz ve mikroinflamasyonu göstermede yararlı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Aşık diabetes mellitusu olmayan metabolik sendromlu hastalarda mikroalbuminüri ile fetuin-A ve sistatin-C arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada;

· Normoalbuminürik metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında sistatin-C ve fetuin-A değerleri farklı bulunmamıştır.

· Mikroalbuminürik metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubu arasında sistatin-C ve fetuin-A değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

· Mikroalbuminürik metabolik sendromlu hastalar ile normoalbuminürik metabolik sendromlu hastalar arasında sistatin-C değerleri anlamlı olarak farklı iken fetuin-A değerleri farklı bulunmamıştır. Bu hastaların metabolik sendrom komponentleri arasında da fark bulunmamıştır.

Kardiovasküler olay ve tüm ölüm nedenleriyle ilişkili metabolik risk faktörlerinin topluluğu olarak tanımlanan metabolik sendromun önümüzdeki yıllarda ortalama 200 milyon insanı etkileyeceği göz önüne alındığında bu hastalığa bağlı ölümlerin ve hedef-organ hasarının erken tanınması dünya tıbbının uğraşacağı konuların başında gelmektedir; ancak bu sendromu oluşturan komponentlerin ve onların oluşumuna katkıda bulunan risk faktörlerinin çok çeşitli olması bu çalışmaları kısıtlamaktadır. Metabolik sendroma bağlı kardiyovasküler olay riskini ve hedef-organ hasarını gösterebilecek tek bir parametrenin bulunması insan sağlığında çığır açacaktır. Fetuin-A'nın yüksek düzeyi (metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkili) genel populasyonda hedef-organ hasarını tahmin etmede kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte eş zamanlı olarak fetuin-A ile birlikte benzer riskleri, benzer şekilde gösterebilecek diğer parametreler hastalığa olan yaklaşımımızı güçlendirecektir. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmada “fetuin-A ile sistatin-C metabolik sendromda erken renal patolojiye yol açabilecek klinik olarak gösterilemeyen subklinik ateroskleroz ve mikroişlemasyonun erken belirteci olabilir mi?” sorusuna yanıt olarak aldığımız olumlu sonuçlar bize yol gösterici olmuştur; ancak daha kesin sonuçlar için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- ¹ Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
- ² Bloomgarden ZT. Definitions of the İnsulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 27: 824-830, 2004
- ³ World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999
- ⁴ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* ; 285:2486-2497, 2001
- ⁵ American College of Endocrinology: Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr Pract* 9 (Suppl. 2):9–21,2003
- ⁶ Balkau B, Charles MA, the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 16:442–443, 1999
- ⁷ Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
- ⁸ Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004
- ⁹ Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30:8-15, 2002
- ¹⁰ Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al:Turkish Heart Study:lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin*; 36: 839-59, 1995
- ¹¹ Satman I, Yılmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care*: 4: 1551-1556, 2002
- ¹² Onat A, Sansoy V, Uyarel H et al. Türklerde HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 32:273-278, 2004
- ¹³ Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*; 30:8-15, 2002
- ¹⁴ Turgan Ç. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği adına. Hipertansiyon Prevalansı Çalışması. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi. Antalya 2004.
- ¹⁵ Dunder K.Clinical manifestations of coronary heart disease and the metabolic syndrome. A population-based study in middle-aged men in Upsala. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 1354. 73 pp, Uppsala, 2004
- ¹⁶ Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 227: 989-997, 2002
- ¹⁷ Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr.*;83(suppl 1):S49–S57, 2000
- ¹⁸ Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation*;106:286-288, 2002
- ¹⁹ Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.*;100:1166–1173, 1997
- ²⁰ Festa A, D’Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*;102:42–7, 2000
- ²¹ Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*;17:953–66, 2001
- ²² Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.*;334:374–381, 1996
- ²³ Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:7047–7052, 1999
- ²⁴ Wallace AM, McMahan AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland COronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* ; 104:3052–3056, 2001

- ²⁵ Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* ;276: 37402–37408, 2001
- ²⁶ Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*; 13:84-9, 2002
- ²⁷ Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* ;106: 2767–2770, 2002
- ²⁸ Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*88:1594-1602, 2003
- ²⁹ Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 51:314-317, 2002
- ³⁰ Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.*;286:327–334, 2001
- ³¹ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160–3167, 2003
- ³² Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998
- ³³ Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22(6):920-4, 1999
- ³⁴ Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes.* *Diabet Med* 17(12):835-40, 2000
- ³⁵ Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the “minimal model.” Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol.* ;8:358–369, 1998
- ³⁶ Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* May 21; 289:2560-72, 2003
- ³⁷ Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*;13:112S–122S, 2000
- ³⁸ Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 110: 1507-1512, 2004
- ³⁹ Velloso LA, Folli F, Sun XJ, et al. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 93: 12490–12495, 1996
- ⁴⁰ Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*; 50:1918–1926, 2001
- ⁴¹ Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*;51 :3274–3282, 2002
- ⁴² Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*;321 :868–873, 1989
- ⁴³ Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*;353 : 611–616, 1999
- ⁴⁴ Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 286:1882–1885, 2001
- ⁴⁵ Julius S, Kjeldsen SE, Webel M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 363: 2022–2031, 2004
- ⁴⁶ Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*;22(suppl 3):C10–C13, 1999

- ⁴⁷ Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk.*; 7:325–331, 2000
- ⁴⁸ Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine* 53: 409-435, 2002
- ⁴⁹ Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:5662-7, 2002
- ⁵⁰ Erçin Ö, Oğuz A. Polikistik over sendromu ve insülin direnci. *Folia*.2003
- ⁵¹ Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28(1):99-109, 2001
- ⁵² Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: the hepatic manifestation of the insulin resistance syndrome. Presented at The First Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome; November 20-22, 2003; Los Angeles, California.
- ⁵³ Knobler, H., Schattner, A., Zhonicki, T., et al. Fatty liver and additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92:73-79, 1999
- ⁵⁴ Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 130:933-937, 1999
- ⁵⁵ Kluft C, de Maat MP. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. *Ital Heart J.* 2:172-180, 2001
- ⁵⁶ Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, İstanbul, 2002
- ⁵⁷ Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine* 226: 13-26, 2001
- ⁵⁸ Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition*; 57:566-72, 2003
- ⁵⁹ Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*;289:2379-86, 2003
- ⁶⁰ Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al., for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med*;135:1019-28, 2001
- ⁶¹ Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-50, 2001
- ⁶² Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* Jul 13; 110:227-39, 2004
- ⁶³ Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.*;341:410–418, 1999
- ⁶⁴ Azen SP, Berkowitz K, Kjos S et al. TRIPOD: a randomised placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 19:217-31, 1998
- ⁶⁵ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-7, 2002
- ⁶⁶ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486-94, 2003
- ⁶⁷ Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899–919
- ⁶⁸ Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem* 2004; 37: 105–111
- ⁶⁹ Pegoraro A, Singh A, Bakir AA, Arruda JA, Dunea G. Simplified screening for microalbuminuria. *Ann Intern Med* 1997; 127: 817–819
- ⁷⁰ Bigazzi R, Bianchi S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 10–14

- ⁷¹ Redon J, Miralles A, Lurbe A, Pascual JM, Lozano JV. Urinary albumin excretion at night in essential hypertension. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 608–611 (in Spanish)
- ⁷² de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; 98: S25–S29
- ⁷³ Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213–219
- ⁷⁴ Bakris G. Inclusion of albuminuria in hypertension and heart guidelines. *Kidney Int Suppl* 2004; 66 [Suppl 92]:S124–S125
- ⁷⁵ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
- ⁷⁶ Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053
- ⁷⁷ Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413–1418.
- ⁷⁸ Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 1992–1997.
- ⁷⁹ Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM: Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998;47:793–800.
- ⁸⁰ Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Keil U: Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001;15:799–804.
- ⁸¹ Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS: Risk variables of insulin resistance syndrome in African-American and Caucasian young adults with microalbuminuria: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2000;13:1274–1279.
- ⁸² Jiang X, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER Jr, Bao W, Berenson GS: Microalbuminuria in young adults related to blood pressure in a biracial (black–white) population. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1994;7:794–800.
- ⁸³ Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647–655.
- ⁸⁴ Yudkin JS: Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996;28:433–438.
- ⁸⁵ H. S. Choi, K.C. Sung and K. –B. Lee The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clinical nephrology*, Vol. 65-No. 4/2006 (256-261)
- ⁸⁶ Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Parrinello G, Merlino G, Dichiara MA, Arnone S, D’Aubert MD, Licata G. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:403–409.
- ⁸⁷ Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed- Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219–226.
- ⁸⁸ Altınparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. İn: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;337- 402
- ⁸⁹ Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin’s diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;925- 50
- ⁹⁰ Utaş C, Süleymanlar G. Diyabetik nefropati. İn: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editörler. *Nefroloji el kitabı*. 3üncü baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 1996;241- 49
- ⁹¹ Gruden G, Viberti GC. Pathogenesis of diabetic nephropathy. İn: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin’s diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005;853- 66

- ⁹² Abdi R, Bernner BM. The nephropathy of type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press,2002;1-4
- ⁹³ Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes.an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;21- 30
- ⁹⁴ Olsen S. The renal structural damage in patients with type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;31- 40
- ⁹⁵ Parvin HH. The clinical course of patients with type 2 diabetes, normo-, micro-, and macroalbuminuria. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;71- 86
- ⁹⁶ Mogensen CE. Concluding remarks: diabetic nephropathy in type 2 diabetes: new directions for diagnosis and treatment. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002; 103- 116
- ⁹⁷ Oldfield MD, Cooper ME. The biochemistry and pathophysiology of renal lesions in type 2 diabetes. In: Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press, 2002;41- 56
- ⁹⁸ Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Sistatin C,determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method,is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate Clin Chem 1994; 40:1921-1926
- ⁹⁹ Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. In: Akpolat
- ¹⁰⁰ Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma sistatin C determinations in healty elderly population Arch Gerontol Geriatr 1999;29:75-94
- ¹⁰¹ Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate Postgrad Med 2001;110:55- 62
- ¹⁰² Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function:new insights in to old concepts Clin.Chem 1992;38:1933-1935
- ¹⁰³ Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum sistatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment.Am J of kidney diseases 2000;36:29-34.
- ¹⁰⁴ Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate Clin Chim Acta 2000;297:55-66
- ¹⁰⁵ Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate Kid Int 1997;62(63 Suppl):151S-154S
- ¹⁰⁶ Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, Gin H. Interest of sistatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function.Clinical and experimental 2003;52
- ¹⁰⁷ Swam SK. The search continues – an ideal marker of GFR Clin Chem 1997;43:913-914
- ¹⁰⁸ Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48: 699-707
- ¹⁰⁹ Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A,Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sistatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients Kidney Int 2002;61:1453-1461
- ¹¹⁰ Randers E, Erlandsen EJ. Serum sistatin C as an endogenous marker of the renal function– review Clin Chem Lab Med 1999; 37:389-395
- ¹¹¹ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31- 4
- ¹¹² Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Grenee T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation Ann of Int Med 1999;130:461-470
- ¹¹³ Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, and Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease;What have all of the result of the MDRD study shown? J Am Soc Nephrol 1999;10:2426-2439.
- ¹¹⁴ Grubb AO. Cystatin C for GFR Adr Clin Chem 2001;35:53- 59
- ¹¹⁵ Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of sistatin C and B-2 microglobulin as markers of renal function in pations with type 2 diabetes mellitus Journal of Diabetes and its complications 2003;17:160-168

- ¹¹⁶ Bricon TL, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin- C after renal transplantation and acute rejection in adults *Clin Chem* 1999;45:2243-2249
- ¹¹⁷ Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger Akbari A, Althaus H, Jung K. B-trace protein, sistatin C, B2- Microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children *Clin Chem* 2002;48: 729-736
- ¹¹⁸ Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez- Bru C, Grubb A. Sistatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005;38:1- 8
- ¹¹⁹ Grubb A. Diagnostic value of analysis of sistatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38:20-27
- ¹²⁰ Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou A, Sakellariou G. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin- C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc* 2004;36:1757- 9
- ¹²¹ Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C *Kidney Int* 2003; 63: 1944- 1947.
- ¹²² Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum kreatinine in patients with hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003;49:680- 1
- ¹²³ Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 2003;334:25- 40
- ¹²⁴ Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, Le Cam A. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*. 1989;58:631– 640.
- ¹²⁵ Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, Grunberger G. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol*. 1993;7:1445–1455.
- ¹²⁶ Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002;51:2450 –2458.
- ¹²⁷ Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, Durand E, Lepretre F, Lecoeur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C, Froguel P. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000;67: 1470–1480.
- ¹²⁸ Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, Marks JA, Krakower GR, Jacob HJ, Weber J, Martin L, Blangero J, Comuzzie AG. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:14478 –14483.
- ¹²⁹ Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, Grunberger G. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol*. 1993;7:1445–1455.
- ¹³⁰ Cintron VJ, Ko MS, Chi KD, Gross JP, Srinivas PR, Goustin AS, Grunberger G. Genetic mapping and functional studies of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: the mouse ortholog of human alpha2-HS glycoprotein. *Int J Exp Diabetes Res*. 2001;1:249 –263.
- ¹³¹ Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G: Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 51:2450– 2458, 2002
- ¹³² Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 31496-31503
- ¹³³ Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 1996; 271: 20789-20796
- ¹³⁴ Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833

- ¹³⁵ Fernandez FI, Paez Pinto JM, Hermosin Bono T et al. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1998;35(4):199-202
- ¹³⁶ Bakris GL. Microalbuminuria: Prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5(3):219-23
- ¹³⁷ Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type-II diabetes mellitus at a diabetes center in southern India. *Postgrad Med J* 2001;77:399-402
- ¹³⁸ Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Barilli L, Cioni F, Strata A, Reaven GM. Dissociation between urinary albumin excretion and variables associated with insulin resistance in a healthy population. *J Intern Med* 1996;240:151-156.
- ¹³⁹ Mimran A. Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1997;19(5-6):753-67
- ¹⁴⁰ Kim YI, Kim CH, Choi CS et al. Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type-II diabetes in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52(2):145-52
- ¹⁴¹ Patel KL, Mhetras SB, Varthakavi PK, Merchant PC, Nihalani KD. Microalbuminuria in insulin dependent diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1999;47(6):589-95
- ¹⁴² Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Buczyńska H, Warwas M. Plasma cystatin C concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relation with nephropathy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1999;47(5):327-31.
- ¹⁴³ Uslu S, Efe B, Alataş O, Kebapçı N, Colak O, Demirüstü C, Yörük A. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. *J Nephrol* 2005 Sep-Oct;18(5):559-67.
- ¹⁴⁴ S. Apakkan Aksun, D. Özmen, B. Özmen, Z. Parildar, I. Mutaf, N. Turgan, S. Habif, K. Kumanlioğlu, O. Bayindir. β 2-Microglobulin and Cystatin C in Type 2 Diabetes: Assessment of Diabetic Nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Apr;112(4):195-200
- ¹⁴⁵ Lee BW, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Sep 4; [Epub ahead of print]
- ¹⁴⁶ Joachim H. Ix, Michael G. Shlipak, Glenn M. Chertow, Mary A. Whooley. Association of cystatin C With Mortality, Cardiovascular Events, and Incident Heart Failure Among Persons With Coronary Heart Disease Data From the Heart and Soul Study *Circulation* 2007;115;173-179;
- ¹⁴⁷ Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation*. 2004;109:2- 4.
- ¹⁴⁸ Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, Marks JA, Krakower GR, Jacob HJ, Weber J, Martin L, Blangero J, Comuzzie AG. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:14478 -14483.
- ¹⁴⁹ Joachim H. Ix, Michael G. Shlipak, Vincent M. Brandenburg, Sadia Ali, Markus Ketteler and Mary A. Whooley. Association Between Human Fetuin-A and the Metabolic Syndrome: Data From the Heart and Soul Study *Circulation* 2006;113;1760-1767
- ¹⁵⁰ Katsuhito Mori, Masanori Emoto, Hisayo Yokoyama, Takahiro Araki, Megumi Teramura, Hidenori Koyama, Tetsuo Shoji, Masaaki Inaba, Yoshiki Nishiza Association of Serum Fetuin-A With Insulin Resistance in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Subjects, *Diabetes Care*, 2006; 29;2;468
- ¹⁵¹ Joachim H. Ix, Glenn M. Chertow, Michael G. Shlipak, Vincent M. Brandenburg, Markus Ketteler and Mary A. Whooley. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the heart and soul study *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 2144-2151
- ¹⁵² Aytekin Oğuz, Metabolik sendrom, http://www.metsend.org/makaleler/metabolik_sendrom.doc

