

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE SERUM VASPIN DÜZEYLERİ
VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Can DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1655 numaralı proje ile desteklenen Dr. Mehmet Ali KOBAT'ın tez çalışmasında artan vaspin kitleriyle hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eđitimim s¼recinde eđitimime b¼y¼k katkıları olan baŐta tez hocam Prof. Dr. H¼seyin ŐELİKER ve İć Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER olmak üzere diđer saygıdeđer hocalarım Prof. Dr. Ahmet IŐIK, Prof. Dr. Ayhan DOĐUKAN, Prof. Dr. İ.Halil BAHŐECİOĐLU, Doć. Dr.Yusuf ÖZKAN, Doć. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Doć. Dr. Mehmet YALNIZ, Doć. Dr. Bilge AYGEN, Yrd. Doć. Dr Cem AYGÜN, Yrd. Doć. Dr Ulvi DEMİREL'e

Bu tezin oluşmasında ćok önemli katkıları olan Doć. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doć. Dr. Süleyman AYDIN, Uzm Dr. Metin ÖZGEN, Uzm.Dr. Selćuk İLHAN, Dr. Ali GÜREL'e ayrıca teŐekk¼r ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İć Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ćalışan araştırma görevlisi, hemŐire, personel arkadaşlarıma ve hiçbir zaman maddi-manevi desteklerini esirgemeyen ćok kıymetli annem, babam ve kardeşlerime en içten teŐekk¼rlerimi sunarım.

Son olarak tez ćalışmalarım esnasında hayatıma giren ve hayatıma yeni bir anlam katan niŐanlım CANAN'ıma teŐekk¼r ederim.

ÖZET

Üremik hastalarda insülin sekresyon bozuklukları yanında insülin etkisine karşı doku düzeyinde direnç bulunmaktadır ve bu hastalarda gelişen insülin direnci kardiyovasküler olayların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda en sık mortalite nedeni kardiyovasküler nedenlerdir. Vaspin yeni tanımlanmış bir adipositokin ailesi üyesidir Bu çalışmada, evre 3-5 KBY'si olan hastalarda serum vaspin düzeylerinin belirlenmesi ve serum vaspin düzeyi ile insülin direnciyle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği olan 33 hasta ve 22 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışma gruplarında rutin kan tetkiklerine ek olarak serum vaspin düzeyleri, bel çevresi, vücut kitle indeksi ölçüldü. Kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -20 derecede saklanan serumdan vaspin seviyeleri ELIZA yöntemi ile çalışıldı. İnsülin direnci HOMA-IR formülü ile belirlendi.

Gruplar arasında yaş ortalaması, VKİ, bel çevresi ve serum glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. KBY grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksinde $p<0.001$ ve insülin düzeylerinde $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptandı. Lipit parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada trigliserid düzeyinde KBY grubunda kontrol grubuna göre artış saptandı fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Sadece HDL düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). KBY'de gelişen insülin direncine bağlı olarak serum vaspin düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak $p<0.001$ oranında anlamlı fark saptandı. Serum vaspin düzeyi ile antropometrik ve metabolik değerlerle ilişki bulunamadı. Serum vaspin düzeyi açlık kan şekeri ve yaş ile pozitif korele olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızda serum vaspin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, insülin direnci ve hiperinsülineminin KBY hastaların kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde katkısı vardır. Visseral adipoz dokudan salınan bir adipositokin olan serum vaspin seviyelerinin KBY'de oluşan renal ekskresyonun azalmasının sonucu ve insülin direncine yanıt olarak arttığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, vaspin, insülin direnci

ABSTRACT
INVESTIGATION THE RELATION BETWEEN INSULIN
RESISTANCE AND SERUM VASPIN LEVELS IN CHRONIC RENAL
FAILURE

Insulin resistance and insulin secretion abnormalities in uremic patients are thought to be responsible for atherosclerotic complications and cardiovascular events. In patients with chronic renal failure(CRF) cardiovascular events are the major causes of the deaths. Vaspin is a new member of adipocytokines family. In this study we aimed to determine the vaspin levels and the relationship between vaspine and insulin resistance in stage 3-5 CRF patients.

This study includes 33 stage 3-5 CRF patients and 22 healthy control subjects. In these study groups in addition to routine blood parameters vaspine levels and waist circumference and body mass index(BMI) parameters were evaluated. After the centrifugation of the blood specimens, serums were stored at -20 celcius degree and afterwards vaspin levels were evaluated by ELIZA method. Insulin resistance was determined by Homeostasis model assesment insulin resistance (HOMA-IR) method.

There were no statistically significant difference between groups in terms of average age, body mass index (BMI) ,waist circumference and serum glucose level. Insulin levels ($p<0.05$) and HOMA-IR indexes ($P<0.001$) were significantly higher in CRF patients in comparison with control group. Comparison in terms of lipid parameters; trigliserid levels were higher in CRF group than control group; but this increase was statistically insignificant. Total cholesterol, LDL and HDL levels were all lower in CRF group than control group but only decrease of HDL levels was statistically significant ($p<0.05$). In CRF group vaspin levels due to insulin resistance was statistically significantly different than control group ($p<0.001$). No relationship was determined between vaspin levels and anthropometric and metabolic values. Serum vaspin levels were positively but statistically un significantly correlated with fasting plasma glucose levels and age. There was no correlation between serum vaspin levels and HOMA-IR index.

In conclusion, insulin resistance and insulin secretion abnormalities in CRF patients are thought to be responsible cardiovascular complications. According to this study levels of vaspin that is an adipocytokine released by visceral adipose tissue increases as a response to insuline resistance and due to the decreased renal excretion. In order to support our findings studies with more patient quantity are necessary.

Keywords: Chronic renal failure, vaspin, insulin resistance.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1.Kronik Böbrek Yetmezliği	1
1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	1
1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	2
1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	4
1.1.4.Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme	6
1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	6
1.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	11
1.2.İnsülin ve İnsülin Direnci	16
1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci	21
1.4 Adipoz Doku	23
1.5.Vaspin	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi	27
2.2.Laboratuvar İncelemeleri	27
2.3.İstatistiksel Değerlendirme	28
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. 2007 yılsonu itibariyle düzenli hemodiyaliz programında olan hasta sayısı	2
Tablo 2. 2007 yılında periton diyalizi programına dahil edilen hasta sayısı	2
Tablo 3. Türkiye’de 2006 yılında yeni periton diyaliz hastalarında etiyoloji	3
Tablo 4. Türkiye’de 2007 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji	4
Tablo 5. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini kolaylaştıran risk faktörleri	5
Tablo 6. Kronik böbrek yetmezliği GFH göre evrelemesi	6
Tablo 7. Üremik sendromda görülen klinik belirtiler	10
Tablo 8. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri	11
Tablo 9. Çalışma gruplarında demografik özellikler	29
Tablo 10. Çalışma gruplarında glukoz, insülin, HbA _{1c} düzeyleri ortalaması ve HOMA-IR indeksi	30
Tablo 11. Çalışma gruplarında lipit düzeyleri ortalaması	31
Tablo 12. Çalışma gruplarının rutin laboratuvar değerleri ortalaması	31
Tablo 13. KBY Grubunun Korelasyon Değerleri	32
Tablo 14. Kontrol Grubunun Korelasyon Değerleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma gruplarında serum vaspin düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişki	33
Şekil 2. Çalışma gruplarında serum vaspin düzeyleri ortalaması	33
Şekil 3. Çalışma gruplarında HOMA-IR indeksleri ortalaması	34

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin converting enzim
AKŞ	: Açlık kan şekeri
APD	: Aletli Periton Diyalizi
BUN	: Serum üre nitrojeni
CCPD	: Sürekli döngüsel peritoneal diyaliz
DM	: Diabetes Mellitus
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme hormonu
GKH	: Glukoz kullanım hızı
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GLUT-4	: Glukoz transporter-4
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment insulin resistance
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBPs	: İnsülin-like growth faktör-I bağlayıcı protein
IL	: İnterlökin
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP -1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NGT	: Normal glukoz tolerans
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OLETF	: Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PGE2	: Prostaglandin E2

PKOS	: Polikistik over sendromu
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TNF	: Tümör nekroz faktör
TGF-β	: Transforming growth faktör-beta
Vaspin	: Visseral Adipoz Tissue-Derived Serpin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

1.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmaları ve böbrek biyopsisi ile elde edilebilir (1).

Glomerüler filtrasyon hızı aylar veya yıllar içerisinde giderek azalır. Bu azalma temelde yatan nedenlere göre büyük değişkenlik gösterir. KBY'nin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin ekskresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğundan klinik belirti ve/veya bulgu yoktur. Orta evrede azotemi oluşup ve bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilirse de çoğunlukla hastalar asemptomatiktir. Bu evrede polidipsi, poliüri ve noktüri başlamış olup bu tablo yavaş geliştiğinden hasta durumun farkında olmayabilir. Ancak araya giren enfeksiyon, hipovolemi, üriner sistemde obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi akut stresler hastada hızla üremik tablonun gelişmesine neden olabilir. İleri evreye ulaşmış böbrek yetmezliğinde ise GFH 25–30 ml/dk'nın altına düşmüştür. Böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde azalması klinik belirtiler ve anemiye bağlı halsizlik, noktüri ve yaygın kemik ağrıları gibi bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) giderek artan azotemi hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulguları ortaya çıkarır. Bu semptom ve bulgular "üremik sendrom" olarak tanımlanır (2).

1.1.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliği sürecinde progresyon, altta yatan hastalıklara göre farklılık göstermektedir. Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda 20–30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oluşurken, hızlı ilerleyici glomerülonefritlerde haftalar ve aylar içinde oluşmaktadır. Bu uzun ve asemptomatik süreç nedeni ile üremik hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Ancak KBY geliştiğinde ve renal replasman tedavisi endike olduğunda kesin sayılar verilebilmektedir. 2006 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren KBY

nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 iken, 2007 yılında bu oran milyon nüfus başına 709 olarak bildirilmiştir (3, 4).

Tablo 1. Düzenli hemodiyaliz programında olan hastaların 2007 yılına ait dağılımı

Erkek	56.1%
Kadın	43.9%
0-19 yaş arası	1.1%
20-44 yaş arası	22.0%
45-64 yaş arası	43.9%
65-74 yaş arası	23.4%
75 yaş ve üzeri	9.7%
	39.267 kişi * (4)

* Bu sayıya 1.042 adet pediatrik HD hastası dahil değildir. Erişkin ve çocuk HD hastalarının toplamı 40.309'dur.

Tablo 2. KBY hastalarından 2007 yılında periton diyalizi programına dahil edilenlerin dağılımı

Erkek	51.2%
Kadın	48.8%
0-19 yaş arası	2.9%
20-44 yaş arası.	35.0%
45-64 yaş arası.	45.4%
65-74 yaş arası.	13.0%
75 yaş ve üzeri.	3.7%
	1.559 Kişi

1.1.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ülkelere göre büyük değişiklik göstermektedir. Günümüzde en sık görülen etkenler diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerulonefrit, polikistik böbrek hastalığı, obstruktif üropati, interstisyel nefritler ve diğer kalıtsal böbrek hastalıklarıdır. Hastaların büyük bir

çoğunluğu ileri üremik tablo ile başvurduğu için altta yatan hastalığın bulunması her zaman mümkün olmayabilir. Ülkemizde bu grubun oranı yüksektir (5).

Son 20 yılda SDBY insidansında dramatik bir artış ve KBY'nin etiolojisinde göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmişte KBY'nin en sık nedeni glomerülo nefritler iken günümüzde toplumlara göre değişkenlik göstermekle beraber, en sık neden diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etiyolojideki bu değişimin sebebi, glomerülo nefritlerin daha etkin şekilde tedavi edilmesi, diyabet ve hipertansiyon hastalarında mortalitenin azalmış olmasıdır. Genellikle ömrün uzaması ve erken kardiyovasküler mortalitenin azalması KBY'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY'nin en sık nedeni hipertansiyondur. İlerlemiş KBY'li hastaların çoğunda ise etiyoloji tespit edilemez (6).

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıkların Türkiye ve dünyada benzer hastalıklar ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Türkiye'de yeni periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastaların etiyolojileri Tablo 3 ve Tablo 4'de özetlenmiştir (3, 4).

Tablo 3. Türkiye'de 2006 yılında yeni periton diyaliz hastalarında etiyoloji

Etiyoloji	%
Diabetes mellitus	21.1
Hipertansiyon	21.8
Kronik glomerülo nefrit	13.1
Pyelonefrit	5.6
Ürolojik hastalıklar	5.5
Polikistik böbrek hastalıkları	4.0
Renal vasküler hastalık	1.1
Diğer nedenler	7.2
Etiyolojisi bilinmeyen	17.0
Bilgi yok	0.6

Tablo 4. Türkiye’de 2007 yılında yeni hemodiyaliz hastalarında etiyoloji

Etiyoloji	%
Diabetes mellitus	27.7
Hipertansiyon	23.1
Kronik glomerülo nefrit	10.6
Polikistik böbrek hastalıkları	3.7
Piyelonefrit	3.4
Amiloidoz	2.0
Renal vasküler hastalık	1.8
Diğer nedenler	8.9
Etiyolojisi bilinmeyen	15.9
Bilgi yok	2.9

1.1.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

KBY'nin fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, fonksiyonel kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatuvar hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur (6). Glomerüler sklerozun oluşumun belirli evreleri vardır. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon, ikinci evrede mezangial proliferasyon bunu takip eder ve nihayet son evrede glomerüler skleroz ve fibrozis meydana gelir (7). Sağlam kalan nefronların fonksiyonlarını azaltan bu patolojik yol, altta yatan primer hastalık aktivitesini yitirse bile devam eder. Bu fizyopatolojik mekanizmada renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu önemli rol oynar. İntrarenal RAAS aktifleşerek hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona hem de ardından gelişen maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif

etkileri, kısmen transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (6).

İntraglomerüler hipertansiyon ve glomerüler hipertrofinin yanı sıra KBY ortaya çıkışını ve SDBY'ne ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bunlar Tablo 5'de gösterilmiştir (8).

Tablo 5. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini kolaylaştıran risk faktörleri

İleri yaş	Oksidatif stres
İrk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Hiperlipidemi
Alkol /uyuşturucu alışkanlığı	Proteinüri
Analjezik bağımlılığı	Anemi
Düşük sosyoekonomik durum	Yüksek kan basıncı
Sigara	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet

Son yıllarda proteinüri; hastalığın şiddetinin göstergesi olma özelliği yanında, hastalığın ilerlemesini de doğrudan etkileyen ve belirleyen bir faktör olarak değerlendirilmiştir (1, 9). Çok sayıda hasta ile yapılan büyük çalışmalarda bazal proteinüri düzeyinin, böbrek hastalığının ilerlemesini gösteren en iyi belirteç olduğu bulunmuştur (10-12).

Hipertansiyon, böbrek hastalarında sık görülür. Çalışmalarda arteriyel kan basıncı ne kadar yüksekse böbrek hastalığının ilerlemesi o derece hızlı olmuştur. Locatelli ve ark.'nın çalışmalarında böbrek sağ kalım oranlarının en kötü olduğu grubun ortalama arteriyel basıncı 107 mmHg ve proteinürisi 1-3 gram/gün ve üzerinde olanlar olduğu gösterilmiştir (13).

Sigara kullanımının hem sistemik kan basıncını hem de proteinüriyi arttırarak nefropatilerin hızlı ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. KBY olan aynı zamanda sigara kullanımı olan hastaların SDBY riski, ACE (Angiotensin converting enzim) inhibitörü kullanıyorsa 1-3 kat, diğer antihipertansifleri kullanıyorsa 10 kat daha fazladır (14).

Anemi, dislipidemi, serum kalsiyum-fosfor çarpımının yüksekliği ile böbrek hastalığının ilerlemesi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

1.1.4.Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme

Kronik böbrek yetersizliğinin kendisi ile doğrudan ilgili ilk kılavuz 2002 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation, NFK) tarafından hazırlanmış ve bu kılavuzda kronik böbrek yetersizliği; böbrek hasarı olsun veya olmasın glomerüler filtrasyon hızının (GFH) en az 3 ay süre ile 60 ml/dakika/1.73m²'nin altında olması kronik böbrek yetersizliği olarak tanımlanmış ve hastalık evrelere ayrılmıştır (1, 15).

Tablo 6. Kronik böbrek yetmezliği GFH göre evrelemesi

Evre	Tanımlama	GFH ml/dak/1.73 m ²
(-)	Artmış risk	>90 (risk faktörleri +)
1	Böbrek hasarı var ama GFH >90 normal veya	>90
2	Böbrek hasarı var GFH hafif azalmış	60-89
3	Orta derece azalmış GFH	30-59
4	Şiddetli derecede azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

1.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin regülatuar, biyosentez ve ekskresyon fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve bulgu yoktur. Orta evrede azotemi oluşur ve anemi gibi bazı klinik belirtiler ortaya çıkabilirse de çoğunlukla hastalar asemptomatiktir. Ancak infeksiyon, hipovolemi, obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren akut stresler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Reversibl faktörlerin düzeltilmesiyle hasta sıklıkla eski durumuna döner. İleri evre böbrek yetmezliğinde GFH % 30'un altındadır. Böbrek fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması, halsizlik, noktüri ve kemik ağrıları gibi klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Son dönem böbrek hastalığında, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya ile üremik sendrom ortaya çıkar (16).

Serum üre nitrojeni (BUN) ve plazma kreatinin seviyeleri ile semptom ve bulguların gelişimi arasında bir korelasyon yoktur. Klinik tabloların oluşumuna, hastalıkların ve kişilerin bireysel özellikleri yanında, böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları halsizlik, noktüri, nefes darlığı, idrar miktarında azalma, el, ayak ve göz çevresinde ödemdir. İlerleyen dönemlerde KBY’de tüm sistemler etkilenmektedir (17, 18).

KBY’ de en önde gelen problemlerden biri normokrom, normositer tipte bir anemidir. Hastaların serum hemoglobin değeri genellikle 6-8 gram civarındadır ve bu nedenle hastalarda çabuk yorulma, halsizlik ve solukluk ortaya çıkmaktadır. Yaşlı ve konjestif kalp yetmezliği olanlarda yetmezlik bulgularının artmasına, koroner arter hastalığı olanlarda iskemik ağrıların şiddetlenmesine yol açar. Anemi nedenleri çeşitlidir. Esas neden böbrek tubül hücreleri tarafından salınan eritropoetinin yetersizliğidir. Biriken üremik toksinler hem eritrosit yaşam süresini kısaltmakta hem de kemik iliğine toksik etki göstererek eritropoetinin etkisini azaltmaktadır. Normal insanda eritrosit yaşam süresi 120 gün iken KBY olan hastada ortalama 73 gündür. Diğer bir anemi nedeni ise sekonder hiperparatiroidizm sonucu ortaya çıkan kemik iliği fibrozisine bağlı olarak eritropoezin inhibisyonudur. Bazı olgularda paratiroidektomiye takiben anemide bir miktar düzelme görülebilmektedir. KBY olan hastaların gastrointestinal sistemden demir emilimi azalmıştır. Bu hem diyetdeki demir miktarının yetersizliği hem de yemeklerle birlikte alınan fosfat bağlayıcı antasitlerin kullanımı sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle KBY hastalarına demir preparatları yemekten 1–2 saat sonra verilmesi gerekir (16) .

Hemodiyaliz hastalarında suda eriyen vitaminlerin kaybına bağlı olarak periferik yaymada makrositer anemi görülebilir. Bu durumda hastalara diyaliz sonrası folik asid ve vitamin B12 desteği sağlanmalıdır. Diyalize giren hastalarda ciddi anemi olduğu zaman hipersplenizm de akılda tutulmalıdır. Uzun süreli antiasit kullanan hastalarda veya diyalizat sıvısında fazla miktarda alüminyum bulunan hastalarda mikrositer anemi görülebilir. Bazı diyaliz hastalarında pentoz fosfat yolunda kazanılmış defekt görülür. Bu hastalarda enfeksiyon ve primakin, kinidin,

sulfonamid gibi ilaçların kullanımı akut hemolitik anemiye neden olabilir. KBY' de anemiye yol açan bir başka neden de diyaliz sıvısında bulunan bakır, çinko ve kloramin gibi oksidan maddelerdir (16).

K/DOQİ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzu 2006 önerilerine göre hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13,5 g/dL, bayanlarda 12 g/dL altında ise anemi olarak kabul edilmeli ve prediyaliz hastalarında 11–12 g/dL hedef tedavi düzeyi olmalıdır. Hastalar anemi açısından takip edilirken KBY dışında nedenlerinde anemi sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır (16).

KBY hastalarında trombosit sayısında azalma vardır ancak genellikle normalin alt sınırındadır. Esas sorun ise trombosit fonksiyonlarındaki bozukluktur. Trombosit agregasyon ve yapışkanlığı bozulmuş olup, bu dolaşımdaki toksinlere bağlıdır. Bilhassa üremik toksinlerden guanidinosüksinik asit, fenol, üre ve prostaglandinler trombosit fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu nedenle hastaların kanama zamanları genellikle uzamıştır (16).

İştahsızlık özellikle yüksek proteinli diyet alan hastalarda en erken ortaya çıkan yakınmadır. BUN değeri arttıkça bulantı ve kusma gelişir. Bu durum santral sinir sisteminin üremik maddelerle uyarılması ve gastrik mukozadaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Hasta daha çok sabah bulantı ve kusmalarından yakınır ve kahvaltı sonrası kusar. Hastaların büyük bir kısmında amonyağın konsantrasyonu ile ilişkili olarak ağızda metalik tat hissi bulunur. Protein kısıtlaması ile semptomların büyük bir kısmında azalma görülür. Üremide tüm gastrointestinal sistem mukozasında ödem, submukozal kanama, mukozal ülserler ve nekroz oluşur. Nodüler duodenitte çok sık rastlanılan bir bulgudur. Hemorajik lezyonlar daha çok özefagus, mide, ileum ve proksimal kolonda görülmektedir. Hastalarda bu nedenle kanlı kusmalar ve ishaller olabilir. Endoskopi yapılırsa lezyonların çok sayıda olduğu görülür. KBY hastalarında gastrin düzeyi de normalden yüksek bulunması nedeniyle ülser insidansı artmıştır. Kabızlık hastalarda sık rastlanan bir belirti olup, sıklıkla diyet ve alınan fosfat bağlayıcıları ile ilgilidir. Kabızlığı olan olgulara günde 1–3 çorba kaşığı % 70' lik sorbitol verilmesi önerilir (16).

Kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile birlikte beslenme ve metabolik problemler sık karşılaşılan durumdur (19). Özellikle evre 4–5 hastalarda bazı diyet

ve metabolik değişimlere bağlı olarak protein katabolizması artmakta ve kas kitlesi ile total vücut protein miktarında azalma meydana gelmektedir (20). Sonuçta gelişen beslenme bozukluğu birçok faktöre bağlı olup üremik malnütrisyon olarak adlandırılmaktadır. Üremiyle beraber anabolik hormonların aktivitesi (insülin, IGF-1) azalmakta, katabolik hormonlar (kortizol, glukagon) ise artmaktadır (21). Üremik toksinlerin vücutta birikimi, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler artması sonucunda, hastalar spontan olarak protein ve enerji alımını azaltmaktadır (22). İlerleyici metabolik asidoza bağlı olarak protein yıkımı artmakta, dallı zincirli amino asit metabolizmasını kötü yönde etkilemektedir. Aynı zamanda yapılan kontrolsüz protein kısıtlamasında malnütrisyonu yatkınlığı daha da artırmaktadır. Bu nedenle protein kısıtlaması yapılırken albümin, prealbümin, transferin, ağırlık takibi, triceps kas kalınlığı gibi beslenme parametreleri sıkı kontrol edilmelidir (23).

Kronik böbrek yetmezliği olanlarda asidoz, genellikle kreatinin klirensi 30 ml/dk altına indiği zaman ortaya çıkar. KBY hastaları kronik asidozu iyi tolere ederler. Şiddetli asidozda istirahatte veya egzersiz sırasında dispne görülür ve bu durum yaşlı hastalarda daha belirgin olup kalp fonksiyonlarında etkileyerek pulmoner ödem gelişimine öncülük eder. Sonuçta kalp kontraktilesindeki depresyon ve venokonstriksiyon nedeni ile sıvı santral kardiyopulmoner kompartmana geçer. Metabolik asidoz üre katabolizmasını ve renal osteodistrofinin oluşmasını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Çünkü fazla miktarda olan H⁺ iyonu kemikteki tuzlar ile tampona edilir (16).

Tablo 7. Üremik sendromda görülen klinik belirtiler (24)

<i>Merkezi Sinir Sistemi</i>	
Stupor, koma	Polinöropati
Halsizlik	Konvülziyon
Demans	Kas güçsüzlüğü
Uyku bozuklukları	Baş ağrısı
İrritabilite	Flapping tremor
Kramp	Konsantrasyon bozukluğu
<i>Gastrointestinal Sistem</i>	
Anoreksi,	Kilo kaybı
Bulantı, kusma	Peptik ülser
Stomatit	Pankreatit
Üremik fetör	Gastrointestinal kanama
<i>Hematolojik Sistem</i>	
Anemi	Hiperkoagülabilite
Kanama	Lenfositopeni
<i>Kardiyovasküler Sistem</i>	
Perikardit	Ödem
Hipertansiyon	Kardiyomiyopati
Hipotansiyon	Diastolik disfonksiyon
Aritmiler	
<i>Solunum Sistemi</i>	
Plörit	Akciğer ödemi
Üremik akciğer	
<i>Cilt</i>	
Kaşınıtı	Melanozis
Tırnak atrofisi	Hipotermi
Yara iyileşmesinde gecikme	
<i>İmmun Sistem</i>	
Enfeksiyona yatkınlık	
Antikor oluşumunda yetersizlik	
Kanser insidansında artış	
<i>Endokrin Sistem</i>	
Libido azalması	Amenore
İnfertilite	Gelişme geriliği
İmpotans	Renal osteodistrofi
Sekonder hiperparatiroidizm	
Bozulmuş glikoz toleransı	

1.1.6. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi

NKF tarafından 2002 yılında hazırlanan kılavuzda önerilen tedavi planı aşağıdaki gibi olmalıdır (1).

1. Altta yatan hastalığın tedavisi
2. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü, böbrek yetmezliği ilerlemesinin yavaşlatılması
3. Böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak oluşan sorunların önlenmesi ve tedavisi
4. Son dönem böbrek yetmezliği evresindeki hastalara renal replasman tedavisinin uygulanmasıdır.

Tablo 8. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri (1)

-
1. Uygun diyet, uygun sıvı
 2. Hipertansiyon tedavisi
 3. Kardiyovasküler riskin azaltılması
 4. Anemi tedavisi
 5. Üremik kemik hastalığının önlenmesi ve tedavisi
 6. Aşılama
 7. Malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi, vitamin kullanımı, ortaya çıkmış sorunların tedavisi
 8. Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması ve ilaç dozlarının böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlama egzersiz
-

Renal replasman tedavisi (RRT) son dönem böbrek yetmezliğinde eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Transplantasyon böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirmesi nedeniyle diyalize göre daha seçkin bir tedavi yöntemidir (25). Ülkemizde SDBY hasta sayısı her yıl % 10–15 oranında artmaktadır (26). SDBY'deki replasman tedavi seçenekleri ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (27).

Üremik durumun ciddi komplikasyonlarını önlemek için renal replasman tedavilerine mümkün olduğu kadar erken geçilmelidir. Diyalize erken başlamanın

hastada morbidite ve mortaliteyi azalttığı, bunun tedavi maliyetlerini yükseltmediği, tam aksine hastanede yatış süresini azaltması neticesinde maliyetleri düşürdüğü bildirilmiştir (16, 28).

Diyalizi başlatmak için kesin endikasyonlar şunlardır (28, 29).

1. Üremik serözit (perikardit veya plörit)
2. İleri dönem veya progresyon gösteren üremik ensefalopati
3. Tedavi yanıt vermeyen akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi
4. Kanama diyatezinden dolayı klinik olarak kanama bulgularının olması
5. Tedaviye yanıt alınamayan hipertansiyon
6. İnatçı iştahsızlık, bulantı ve kusma
7. Akut psikoz
8. Malnütrisyon (serum albümini < 4 g/dL, düşük serum transferrin ve prealbümin düzeyleri, ödemsiz vücut ağırlığında % 5 veya daha fazla azalma olması)
9. Kontrol edilemeyen ve tekrarlayan hiperkalemi
10. Tedavi edilemeyen ciddi metabolik asidoz (pH<7.2) olmasıdır

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz yarı geçirgen bir zardan geçen iki yönlü gerçekleşen difüzyondan oluşmaktadır. Metabolik atıkların hareketi, konsantrasyon olarak dolaşımdan diyalizata ve aksi yönde olmaktadır. Difüzyon (dağınmak) naklin oranı çeşitli faktörlere yanıt olarak artmaktadır. Bunlar; konsantrasyon farklılığının büyüklüğü, zar yüzey alanı ve zarın kütle transfer katsayısıdır. Sonraki, zarın gözenekliliğinin ve kalınlığının, çözünen molekülün boyutunun ve de zarın iki yönündeki akış durumunun fonksiyonudur. Difüzyon kurallarına göre, molekül ne kadar geniş olursa, zara geçiş oranı o ölçüde yavaş olmaktadır. Üre gibi küçük bir molekül (60 Da) daha iyi temizlenmekte, oysa daha büyük bir molekül olan kreatinin (113 Da), daha az efektif bir şekilde temizlenmektedir. Difüzyon temizlenmeye ek olarak, sirkülasyondan diyalizata geçen üre gibi toksik maddelerin hareketleri gerçekleşir. Ultrafiltrasyon, uygulanan basınç

nedeni ile membranlar arası sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferi de eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunmaktadır (30, 31).

Diyaliz membran (diyalizör) tübülleri içinde hasta kanı, tübüller arası alanda makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak diyalizat tarafına doğru hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına difüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyon ile olur. Hemodiyaliz hastasının en az haftada üç kez, dört saat diyalize girmesi gerekir (32, 33).

Hemodiyaliz tedavisinin birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar (31):

- Hastanın diyaliz tedavisi ile haftada 2–3 kez 4–6 saat ilgilenmesi, diğer zamanlarda serbest olması
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması
- Karına ait komplikasyonların görülmemesidir.

KBY'nin son aşamasına gelen ve hemodiyaliz tedavisi ile yaşamını sürdüren hastalar için hemodiyaliz tedavisi aynı zamanda pek çok riski olan bir tedavi şeklidir. Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında; hipotansiyon, kas krampları, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, hipoksemi yer alır. Hemodiyaliz sırasında seyrek görülen fakat ciddi olan bazı komplikasyonlar; disekilibrium sendromu, diyaliz makinesi reaksiyonları, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, hemoliz, hava embolisi, konvülzyonlardır (34).

Periton diyalizi

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya cihaza ihtiyaç duyulmadan böbrek fonksiyonlarının yerine koyma

düşüncesinden periton diyalizi geliştirilmiştir (35). Periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarında mevcut olan kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur (35). Periton diyalizinde genelde 2 litre diyaliz solüsyonu vücut ısısına kadar ısıtılıp periton boşluğuna yerleştirilmiş olan kateter vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Bu solüsyonlar periton diyaliz tipine göre değişen periyotta periton boşluğunda bekletilir. Diyalizat bekleme sürecinden sonra yaklaşık 20 dakika içerisinde periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak haftanın 7 günü, günde 4 kez uygulanır (36-38).

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Halen en sık kullanılan Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi tipidir. Hastalar, her bir değişimde ortalama 5 saat süren gün içi 3 değişim ve 8 veya 9 saat süren bir gece değişimi yaparlar. Sürekli rejimlerde değişimler arasındaki kısa süreler hariç periton boşluğunda sürekli diyaliz solüsyonu bulunmaktadır (39).

Aletli Periton Diyalizi (APD)

Diyalizatın periton boşluğuna verilmesinin ve alınmasının cihaz yardımı ile gerçekleştiği periton diyalizi formudur. APD çeşitleri,

- a) Aralıklı periton diyalizi
- b) Sürekli sıklık periton diyalizi
- c) Tidal periton diyalizi
- d) Gece aralıklı periton diyalizi içerir (40).

a) Aralıklı periton diyalizi: Haftada birkaç seans uygulanan ve arada diyalizsiz dönemin olduğu aletli periton diyaliz şeklidir. Rezidüel renal fonksiyona sahip olan ve yüksek transport hızına sahip hastalar için geçerlidir (41). Malnütrisyon ve yetersiz diyaliz gibi kötü sonuçları sebebiyle kullanımını azalmıştır (40).

b) Sürekli sıklık periton diyalizi: Hastalar cihaz yardımıyla gece 7–12 saat süresince 3 ya da 4 değişim yapmakta ve gün boyu karında kalan ek bir seans daha olmaktadır. Bağlantı sayısı az olduğu için peritonit riski SAPD'ne göre daha düşüktür (42).

c) Tidal periton diyalizi: Tidal mod özelliği olan makine yardımı ile karın boşluğına verilen ilk diyalizat hacminden sonra (2-3 L), bu diyalizatın bir kısmının (%50 si) geri alınıp yenilenmesi şeklinde yapılır (43).

d) Gece aralıklı periton diyalizi: Gece 8-12 saatlik sürede toplam 15-20 L olan diyalizatla yapılır. Bu rejim sadece periton geçirgenliği yüksek olan hastalar için uygundur (44).

Periton Diyalizinin hemodiyalize göre avantajları bulunmaktadır. Bunlar; (32, 45, 46)

- Kolay uygulanabilirlik ve taşınabilirlik
- Kardiyovasküler problemi olanlarda daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanması
- Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunması
- Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması
- Aneminin görülme sıklığı ve derinliğinin daha az olması
- Kan biyokimyasının yavaş ama etkili düzelmesi
- Çocuklar, yaşlılar, diyabetik hastalar gibi damar problemi bulunan hastalarda kolay uygulanabilmesi
- Hepatit bulaşma riskinin az olması
- Daha serbest diyet ve sıvı alımı.

Periton diyalizinin dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar ise (32, 45, 46)

- Artmış enfeksiyon riski (özellikle peritonit)
- Yetersiz diyaliz riski
- Potansiyel protein kaybı ve malnütrisyon oluşması
- Artmış adinamik kemik hastalığı riski
- Kateter yerleştirilmesine bağlı psikolojik problemler
- Hipertrigliseridemi
- Özellikle yaşlı hastalarda ve çocuklarda sürekli uygulamaya bağlı bıkkınlık duygusu.

Transplantasyon

Transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin seçkin tedavisidir. Transplantasyon ile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bazıları değil tamamı yerine getirilir ve yaşam kalitesi artar. Transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden böbrek dışı komplikasyonlarının bulunmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoze ve immünyüpresif tedavi ile progresyon gösterebilecek herhangi bir hastalığın varlığı transplantasyon yapılmasına engeldir. Diabetes mellitus diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece kesin kontrendikasyon değildir. Transplantasyona yapılmasına rağmen böbrek yetmezliğine sebep olan altta yatan hastalık tekrarlayabilir. Diyabetik nefropati %100, membranoproliferatif glomerülonefrit tip II % 90–100, Henöch-Schönlein purpurası % 75–90, immünglobulin A nefropatisi % 40–50, fokal segmental glomerüloskleroz % 25–50, membranoproliferatif glomerülonefrit tip I % 20- 30, antiglomerüler bazal membran nefriti % 10–25, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura % 10–25, membranöz nefropati % 5–10 oranında transplante böbrekte tekrarlar (47). Transplantasyon yapılan hastaların sağ kalım süresi diyaliz hastalarından daha iyidir (48). Kadavra transplantasyonu canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir sağ kalım süresine sahiptir (48).

1.2.İnsülin ve İnsülin Direnci

İnsülin

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücrelerince üretilen polipeptit yapıda 6000 Dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Beta hücrelerinde endoplazmik retikulumdan preproinsülin olarak sentezlendikten sonra mikrozomlarda proinsüline dönüşür. 86 aminoasitlik tek bir zincir olarak sentezlenen proinsülin molekülü, A ve B zincirlerini ve 35 aminoasitlik bağlayıcı segmenti ihtiva eder. Proinsülin, immatür sekretuar granüller olarak depolanır ve sonrasında matürasyon işlemine uğrar. Bu granüller düzenli olarak glukoz ve aminoasit gibi yakıtlara veya nöro-humoral uyarıya yanıt olarak ekzositoz yoluyla salgılanırlar. Endopeptidaz ve karboksipeptidaz enzim aktiviteleriyle proinsülin belirli noktalardan ayrılarak insülin ve C-peptid segmentlerine ayrılır (49-51).

Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3–5 dakikadır. Beta hücresinden portal yolla gelen insülinin %50'si karaciğerde ilk geçişte dolaşımdan alınıp katabolize edilir. Erişkin pankreası 24 saatte yaklaşık olarak 40–50 ünite insülin sekrete eder. Kandaki açlık insülin düzeyi ortalama 10 μ U/ ml'dir (52).

İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda gözlenir. İnsülin karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını arttırarak glikoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında bariz azalma görülür. İnsülin yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz'ın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır. İnsülin salgılanmasını uyarıyan en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, cinsiyet hormonları, plasental laktojen, parasempatometik ajanlardır. Parathormon düşük dozlarda beta hücresini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin salgılanmasını inhibe ederler (53).

İnsülin başlıca karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salandıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbrekte glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulüste reabsorbsiyona uğrar, tubulüs hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi glutation insülin transhidrojenazdır (53).

İnsülin direnci

Periferik insülin direnci, ekzojen veya endojen insüline karşı normal yanıtın bozulduğu ve bunun sonucunda da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir (54-56).

İnsülin direnci, bazı fizyolojik durumlarda (puberte, yaşlılık, gebelik, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 DM, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryan disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (56-59). Ayrıca insülinin etkisi aynı kişide bile diyet, egzersiz gibi etkenler neticesinde günden güne hatta aynı gün içinde bile değişebilir (56).

İnsülin direncinin erken dönemlerinde ve metabolik sendromun doğal seyrinde insülin direncinden sonraki basamak insülin konsantrasyonlarında kompanse edilebilir bir artış olmasıdır. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanse edebilmesine karşın, insülin duyarlılığının normal olduğu veya minimal olarak bozulduğu durumlarda insülinin etkilerinin aşırı olmasına yol açabilir (54, 56, 60). Hiperinsülinemik dönemde obezite belirginleşmekte olup engel olunamayan yeme atakları, açlığa tahammülsüzlükler belirir. Geç prandiyal hiperinsülinemi ise vücut ağırlığında artışa, reseptör down regülasyonuna ve dolayısıyla insülin direncinin daha ağırlaşmasına neden olur (56). Tubuler sodyum reabsorpsiyonu ve plazminojen aktivatör inhibitör- 1 (PAI-1) düzeylerinde artış, büyüme faktörlerinin stimülasyonu, sempatik sistem aktivasyonu, sellüler kalsiyum birikimi ve endotelin sekresyonunda artış hipertansiyona yol açar. Trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü daha belirgin olup kan lipit düzeyleri yükselir. Düz kas hücrelerinde proliferasyon, lipit plaklarının oluşumunda artış, plak regresyonunda azalma, bağ dokusu sentezinde stimülasyon, büyüme faktörlerinin stimüle olması hiperinsülineminin arteriyel sistem üzerindeki olumsuz ve ateroskleroz sürecini hızlandırıcı etkileridir (56, 61). Erken ateroskleroz bulguları kendisini klinik olarak sıklıkla serebral iskemik atak ve akut miyokard infarktüsü şeklinde gösterir. Uzun yıllar sonra β hücre yetersizliği başladığında önce tokluk hiperglisemileri ortaya çıkar sonrasında ise bunu hem açlık hem tokluk hiperglisemileri takip eder (56).

Egzersizinsülin direncinin kırılmasında konusunda faydalı çalışmalar vardır. Thorell ve ark. (62) yaptığı bir çalışmada, egzersizinsülinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glikoz transportunu arttırdığı gösterildi. Tip 2 DM hastalarında diyet ve egzersizinsülinin yetersiz

kaldığı hastalar için insülin duyarlılığını arttırıcı ilaç olarak biguanidlerin ve tiazolidinedionların kullanımı da iyi bir tedavi seçeneğidir (63).

İnsülin direnci ölçüm metodları

İlk olarak Himsworth ve Kerr 1930' lu yıllarda insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. Sonuç olarak bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle C-peptid ve insülin seviyelerinin daha hassas şekilde ölçülebilmesi, klinik uygulamada periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz (64).

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
3. İnsülin - glukoz - C-peptid oranları
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
5. Minimal Model ile Sık Aralıklı İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

İnsülin, glukoz, C-peptid oranları:

Periferik insülin direncini değerlendirmede komplike testlerin yapılamadığı durumlarda veya geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde kullanılır. Bu yöntem kolay, ucuz ve pratik bir seçenek olup açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kullanılır. Oranlar hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir.

Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi ≥ 13 IU/ml olanların %74'ünde, ≥ 18 IU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (64).

Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi:

Periferik insülin direncini belirlemede “gold standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır.

Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat önce infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven, o kolun 60° C de 30 dakika tutulmasıyla arteriyalize edilir. Diğer koldan testin ilk 10 dakikası 127.6 mU/m² den başlayıp 1 dakikalık azalan periyotlar halinde 40mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlanır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin infüzyon hızı sabit kalır. Ancak 5-10 dakikalık aralıklarla glukoz ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı artırılır. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (GKH) 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin rezistansı olan bireylerde GKH azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (65).

Homeostasis Model Assesment (HOMA):

Bu yöntem bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β hücre fonksiyonu ve insülin direncini değerlendirme metodudur. Bu modelde normal β hücre fonksiyonu %100 ve normal insülin rezistansı 1 (bir) olarak düzenlenmiştir (66). HOMA de insülin sensitivitesi (%S) ve β hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glukozuyla birlikte RIA insülin, C-peptid düzeyleri kullanılarak belirlenir. İnsülin için 1-2,200 pmol/l aralığında ve glukoz için 1-25 mmol/l aralığında değer girilebilir. C-peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C-peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için β hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin sensitivitesi (%S),

insülin konsantrasyonunun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için % hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır (66).

Test, 10 saat aç kaldıktan sonra sabah glukoz, insülin veya C-peptid için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insülin için pmol/l, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır (66).

1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnsülin Direnci

Böbrekler insülin metabolizmasında ve klirensinde önemli bir role sahip olup aynı zamanda insülin metabolizma bozukluklarında hedef organdır. Ekzojen insülinin tamamı endojen insülinin ise % 30-80'i böbrekte yıkılır. KBY'si olan hastalarda gelişen üremik ortam, insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Üremik hastalarda insülin direnci GFR 50 ml/dk'nın altına düştüğünde tespit edilmektedir. Karbonhidrat metabolizmasındaki en önemli defekt azalmış non-oksidatif glukoz yıkımı, anormal glukoz oksidasyonu, endojen glukoz üretimi ve insülin sekresyonudur. Ayrıca insülin direncinin oluşmasında nitrojen yıkım ürünlerinin birikimi de önemli mekanizmalardan biridir. Düşük proteinli diyet ve renal trasplantasyonun üremik hastalarda insülin duyarlılığını artırması bu mekanizmayı desteklemektedir. Buna rağmen hastalarda yüksek KVH riski devam etmektedir.

KBY'nin komponentlerinden olan anemi, metabolik asidoz ve sekonder hiperparatiroidizm de indirekt olarak insülin direnci oluşmasında rol oynamaktadır (67, 68).

Böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle, üremik hastalarda glukoz metabolizması bozulmaktadır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisine ve oral veya intravenöz glukoz tolerans testine anormal yanıt sık rastlanmaktadır (69). Üremik hastalarda glukoz metabolizmasında oluşan önemli klinik değişiklikler; insülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu, glikoneojenez artışı, insülin ve glukagon yıkımının azalmasıdır (70).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi kronik böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır (71). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda başlıca mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır (72). Bu hastalarda, yaş, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi (plazma HDL düzeylerinde düşme, serbest yağ asitlerinde ve trigliserit düzeyinde artma) (73) gibi yaygın aterojenik risk faktörleri ile üremik durumla daha ilişkili durumlar, artmış serum fibrinojen seviyesi (74), homosistein (75) ve lipoprotein (a) (76) kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine yardımcı olur (77). Bu nedenle, üremik hastalarda insülin direncinin düzeltilmesi kardiyovasküler komplikasyonları azaltabilir (72, 78).

Üremide insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülen bir diğer faktörde anemidir. Hem hemodiyaliz hem de CCPD hastalarında rekombinant eritropoietin ile tedavi sonrasında periferik insülin sensitivitesinin arttığı, glukoz düzeylerinin düştüğü, insülin reseptör sayısında değişiklik olmadığı saptanmıştır (79, 80). Anemi doku hipoksisine neden olur ve egzersiz toleransını azaltır. Aneminin düzeltilmesi ve orta derecede bir egzersiz programı ile insülin sensitivitesinin artırılabilceği gösterilmiştir (81). Eritropoietin tedavi başlamasının 10. gününden itibaren, yani hematokrit düzeyi henüz artmamışken, insülin direncinde düzelleme saptanmıştır (82).

Bunların dışında üremik hastalarda sık rastlanılan malnütrisyon ve protein katabolizma ürünlerinin de insülin direnci gelişimine etkili olabileceği, beslenmenin düzenlenmesi ve protein kısıtlaması ile insülin direncinin kırılabilceği düşünülmüştür (83).

Metabolik asidozun ve kalsiyum-fosfat dengesinin düzeltilmesinin de diyalizle düzeltilmesi insülin sensitivitesi ve sekresyonunu arttırdığı düşünülmektedir (84).

İnsülin direncinin oluşumunda üremik toksinlerin etkili olduğu düşünülmekte olup üremik hastalarda insülin direnci, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile büyük ölçüde azalır. Hemodiyaliz ile bu toksinlerin temizlenmesi hiperglisemiye beta hücre cevabını ve insüline doku hassasiyetini artırır. Hemodiyaliz tedavisi ile plazma insülin seviyesinde önemli bir değişiklik oluşmamaktadır (85, 86).

DeFronzo ve ark. (87) hiperglisemik ve öglisemik klempteknikleri kullanarak KBY'li hastalarda glikoz metabolizmasındaki anormallikleri incelemişlerdir. Hiperglisemik modelde, erken (0-10 dakika) insülin salınımını takiben, insülin sekresyonu yavaşça artmış ve çalışma sonuna kadar sürmüştür. Geç plazma insülin cevabı (10-120 dakika) üremiklerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 10 hafta süreyle haftada 3 kez diyaliz sonrası bu anlamlılık kaybolmuştur. Muhtemelen, diyaliz sonrası, insülinin metabolik klirensi azalmaktadır. Hastaların çoğunda insülin sekresyonunun artması, üreminin beta hücreleri üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bazı üremik hastalarda diyaliz sonrası insülin sekresyonunun azalması, primer bozukluğun insülin etkisi mekanizmasındaki bozukluk ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Diyaliz, insülin direncini dolayısıyla glikoz metabolizmasını düzelterek insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Fakat glikoz metabolizmasındaki düzelme tamamen normal düzeylere ulaşamamaktadır. İnsüline doku duyarlılığı öglisemik klemptekniğiyle bağımsız olarak ölçülmeye çalışılmış ve anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.

1.4 Adipoz Doku

Yağ dokusu vücuttaki en büyük enerji kaynağıdır. Bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda yağ asitleri şeklinde hızla dolaşıma geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden salgılanan hormonlar, sitokinler ve yağ asitlerinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilmektedir. İnsülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizon gibi maddeler yağ hücrelerine etki ederek yağ hücrelerinin fonksiyonunu düzenlerler. Yağ dokusu endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır (88).

İnsanlarda yağ dokusu kahverengi ve beyaz yağ dokusundan olmak üzere iki tiptir. Kahverengi yağ dokusu özellikle yenidoğanlarda termogenezden sorumludur. Beyaz yağ dokusu ise erişkinlerde yağ dokusunun neredeyse tamamını oluşturur ve enerji depolamakla görevlidir. Beyaz yağ dokusunda yaklaşık olarak %10 oranında makrofaj bulunmaktadır. Adipositlerle makrofajlar arasında büyük benzerlikler olup preadipositlerin makrofajlara dönüşme yeteneği vardır (89).

Yapılan deneylerde adipoz dokudaki makrofajların adipositlerden kaynaklanmadığı periferik kandaki monositlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Monositlerin kandan yağ dokusuna geçişinde rol oynadığı düşünülen bazı kemokinler intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), platelet endotel hücre adezyon molekülü, leptin ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP 1)'dir. İnflamasyonla ilişkili marker olan serum interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) düzeyleri insülin direnci ve vücut yağ oranı ile doğru orantılıdır (89).

Son yıllarda metabolik sendromun patogeneğinde olduğu gibi obezitenin gelişmesinde adipoz dokunun rolü keşfedilmiştir. Tüm yağ hücrelerinden interlökin-6, adipsin, adiponektin, leptin, TNF-alfa, vaspın, retinol bağlayıcı protein-4, transforming growth faktör-b (TGFb), prostaglandin E2 (PGE2), insülin-like growth faktör-I (IGF-I), insülin-like growth faktör-I bağlayıcı protein (IGFBPs) salgılanmaktadır ve yaşamın erken dönemlerinde kas, yağ ve karaciğer hücreleri üzerinde direkt veya indirekt olarak etkileri gösterirler. Bu sitokinlerin tümü insülin direnci ve kardiovasküler olayların etiopatogeneğinde rol oynayabilirler (90, 91).

1.5.Vaspın

Vaspın (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yeni bir adipositokindir. Vaspının serpinlerin bir üyesi olduğuna inanılmaktadır (92). Vaspın bir serin proteaz ailesi üyesi olup Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, visseral adipoz dokudan obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman eksprese edildiği bilinmektedir (93). Bazı dokularda belirsiz olmasına rağmen vaspın visseral yağ dokusunda antiproteaz aktiviteli faktör olarak salındığı, obezite ve bozulmuş insülin toleransına karşı potansiyel yeni bir biomarker olduğu düşünülmektedir.

Diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybıyla serum vaspın ekspresyonu azalmaktadır (94). İnsülin ve proglitazon tedavisiyle serum vaspın seviyeleri normalize edilebilmektedir (93). Obez kişilerin yağ dokusunda human vaspın yağ mRNA ekspresyonu yağ deposuna spesifiktir (94) ve obezite de serum konsantrasyonları yükselmektedir (94, 95). Obez hastalarda adipokinleri de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin hızlanmış ve prematür ateroskleroza katılımcı olabileceği belirtilmiştir (89). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, Tip 2 DM ve

kardiyovasküler olay riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (96-98). Adipoz dokudan salınan faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişki de önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (93). Vaspin, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak kabul edilen abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemisi bulunan tip 2 DM'li Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratların visseral yağ dokusundan izole edildi (99). 50. haftada OLETF ratlarda gelişen şiddetli hiperglisemi diyabet kötüleşmesi, vücut ağırlığının azalmasıyla serum vaspin seviyeleriyle dokudaki sentez miktarı azaldığı tespit edilmiş. İnsülin tedavisi veya insülin duyarlaştırıcı ajan uygulanmasıyla serum vaspin düzeyleriyle dokudaki sentez miktarı normale döndükleri saptandı. İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri ve insülin duyarlılığın ve glikoz metabolizması belirteçleri arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (92). Vaspin, tedavi edilmemiş OLETF ratların visseral yağ dokusundan eksprese edilirken insanlarda subkutan ve visseral yağ dokusunda eksprese edilmektedir. İnsan visseral yağ dokusunda vaspin mRNA ekspresiyonunu subkutan yağ dokusuna oranla daha sıklıkla saptanmıştır (94). Vaspin serum seviyelerinin obezite ve vücut yağ dağılımıyla ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmüştür (95). Aust G ve ark. (100) tarafından yapılan bir çalışmada şiddetli ateroskleroz nedeniyl karotis arter stenozu gelişen ve karotis endarterektomi yapılan 107 hastada serum vaspin konsantrasyonu düşük olduğu ve düşük serum vaspin konsantrasyonun, karotis arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korelasyon saptanmıştır.

Youn ve ark. (95) ELIZA yöntemiyle erkek ve kadın cinsiyetler arasında serum vaspin seviyelerinin farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir (95). Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığıyla ilişkili olduğu bulunmuş ve tip 2 DM'nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (95).

Seeger ve ark. kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma popülasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu buldular. Adiponektin ve leptin içinde cinsiyete bağımlı düzenleme söz konusu olduğu bildirmiştir (101, 102). Gulçelik ve ark. (103) yaptığı 37 diyabetik kadın hastanın yer aldığı çalışmada, serum vaspin seviyeleriyle insülin direnci ve

HbA1c arasında ilişki olduğunu saptamış ve serum vaspin düzeyinin mikrovasküler komplikasyonu olan kadınlarda olmayanlara göre daha düşük seviyede bulmuştur.

Tan ve ark. (104) 16 polikistik over sendromlu (PKOS) hastada yaptıkları çalışmada PKOS'lu kadınlarda adipoz doku ve serumda vaspin seviyelerini yüksek buldu. Dolaşımdaki vaspin seviyesi ve omental yağ dokuda ki vaspin düzeyiyle vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranı arasında anlamlı ilişki belirlediler. Ayrıca 6 aylık metformin tedavi sonucunda dolaşımdaki vaspin ve glukoz seviyesinde anlamlı azalmayla birlikte insülin duyarlılığında iyileşme ve insülin direncinde azalma saptamışlardır. Metformin tedavisi muhtemelen PCOS'lu kadınlarda hepatik glukoz üretimini baskılayarak glukoz düşürücü etkisiyle serum vaspin seviyesini azalttığı sanılmaktadır (104).

Karaciğer biyopsisi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulan hastalarda serum vaspin ve apelin-36 konsantrasyonları, kontrollere göre anlamlı oranda yüksek olarak saptandı. Serum vaspin düzeyleri, C-reaktif protein ve karaciğer fibrozis skorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdi. Serum vaspin seviyelerinin hastalardaki karaciğer fibrozis evrelerinin prediktörü olduğu saptandı (105).

Vaspin serum konsantrasyonlarının zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında daha düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu bulundu (95). Young ve ark. (93) bu paradoks için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat durumu ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindeydi. Bu diğer adiponektinler içinde geçerlidir.

Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir. Hida ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmada obez ratlara rekombinant vaspin uygulaması glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzelttiği ve diyetle indüklenmiş obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği gösterildi (93). Mevcut bu bilgiler vaspinin artmış metabolik risk ve visseral obezite arasında ilişkide rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilmekte olan ve çalışma kriterlerini taşıyan 26 prediyaliz (evre 3-5 KBY) hasta ve 29 sağlıklı gönüllü etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Enfeksiyon, malign hastalık, DM gibi sistemik hastalıkları olanlar, obez kişiler (VKİ >30 kg/m²), anti-inflamatuar ve antioksidan tedavi alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma gruplarının VKİ, vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) (kg/m²) olarak hesaplanarak kaydedildi. Daha sonra tüm hastalardan, biyokimyasal ve immünojenik veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle venöz kan örnekleri alındı. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

2.2.Laboratuvar İncelemeleri

İnsülin, c-peptid ve HbA1c, kolesterol parametreleri, tam kan sayımı parametreleri hasta dosyalarından alınarak kaydedildi. Serum vaspin için alınan 5 cc kan aprotinin ihtiva eden tüpte 10 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum ependorfa alınarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de çalışılmak üzere saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi İmmünojenik Laboratuvarında çözülerek; "Human Vaspin ELİSA Kit (ALPCO IMMUNOASSAYS, Catalog Number: 44-VASHU-E01)" ile "BİOTEC; EL: 800' marka ELISA okuyucusunda çalışarak, ng/mL cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Hastaların VKİ, vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) (kg/m²) olarak hesaplanarak kaydedildi. İnsülin direnci: HOMA-IR= Açlık insülini (µu/ml) x açlık glukozu (mmol/L))/22.5 formülü ile belirlenerek kaydedildi. Hastaların GFH takibi için MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülleri kullanıldı:

MDRD formülü = 170 x (serum Cr)-0.999 x (yaş)-0.176 x (0.762 hasta kadınsa) x (1.180 hasta siyah ırktansa) x (serum BUN)-0.170 x [(Alb) + 0.318] olarak hesaplandı.

2.3.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında student-t testi ve parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov Smirnov testiyle değerlendirildi ve gereğinde logaritmik dönüşümler uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışma Kasım 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında yaşları 19 ile 72 arasında değişmekte olan 28'i (%51) kadın ve 27 (%49)'si erkek 55 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan olgular kontrol ile kronik böbrek yetmezliği grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 22 olgunun 14'ü (%64) kadın, 8'i (%36) erkek, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 33 olgunun 14'ü (%42) kadın, 19'u (%58) erkekti. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalaması, bel çevresi, boy, kilo ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar hemogram ve demir parametrelerine göre oral ve parantral demir preparatları ile eritropoetin; kalsiyum ve fosfor dengelerine göre kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat ve aktif D3 vitamini; tansiyon takiplerine göre antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve diüretik kullanmaktaydılar. Hastaların demografik özellikleri tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışma gruplarında demografik özellikler

	Kontrol (n=22)	KBY (n=33)
Yaş (yıl)	48.4 ± 15	53.8 ± 15.7
Cinsiyet (K/E)	14/8 (%)	14/19 (%)
Bel (cm)	87.1±13.6	90.9±12.2
Boy (cm)	165.4±7.4	163.9±9.9
Ağırlık (kg)	70.5±10.4	69.5±11.8
VKİ (kg/m²)	25.8 ± 3.8	25.9±3.9

VKİ; vucut kitle indeksi K; Kadın E; Erkek

İnsülin direncini belirlemek için yapılan tetkiklerde gruplar arasında serum glukoz ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı fakat insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksinde KBY grubunda kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). C-peptid düzeylerinde de KBY grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.001$). Aynı zamanda KBY grubunda serum vaspin seviyelerinde anlamlı oranda artış saptandı ($p<0.001$). KBY grubunda serum vaspin seviyesi ile HbA1c arasında anlamlı ilişki

mevcuttu ($p<0.05$). Serum vaspin seviyesi ile yaş ve AKŞ arasında da ilişki mevcuttu fakat istatiksel olarak anlamlı değildi. KBY grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde AKŞ ile HDL arasında negatif korelasyon ve kilo pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise trigliserid düzeyi ile bel çevresi ve ağırlık arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). KBY grubunda insülin düzeyi ile trigliserid düzeyleri arasında korelasyon mevcuttu istatiksel olarak anlamlı değildi fakat HOMA-IR ile trigliserid düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). Kontrol grubunda bel çevresi ile insülin düzeyi, trigliserid, LDL arasında ($p<0.05$) ve HOMA-IR ile LDL arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan KBY liler karşılaştırıldığında serum vaspin düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi (veriler gösterilmedi). Her 2 grupta cinsiyet ile serum vaspin seviyesi arasında anlamlı fark izlenmedi.

Grupların AKŞ, insülin, HbA_{1c} düzeylerinin ortalaması ve HOMA-IR indeksi Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Çalışma gruplarında glukoz, insülin, HbA_{1c} düzeyleri ortalaması ve HOMA-IR indeksi

	Kontrol (n=22)	KBY (n=33)
AKŞ (mg/dl)	84.4 ± 11.7	87.6 ± 10.6
İnsülin (mU/L)	6.9 ± 5.6	13.3±2.5 ^b
c-peptid	1.9 ± 1.0	4.2 ± 2.2 ^a
HOMA-IR	1.5 ± 1.4	2.8 ± 2.7 ^a
HbA _{1c} (%Hb)	5.28± 0.5	5.37±0.4
Vaspın (ng/ml)	2.4 ±2.5	12.6 ±12.2 ^a

AKŞ; açlık kan şekeri, HOMA-IR; Homeostasis model assessment insulin resistance-insulin resistance. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^a $p<0.001$, ^b $p<0.05$

Lipit parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada trigliserid düzeyinde KBY grubunda kontrol grubuna göre artış saptandı fakat bu artış istatiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı fakat sadece HDL düzeyindeki azalma anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma gruplarında lipid düzeyleri ortalaması

	Kontrol (n=22)	KBY (n=33)
Total kolesterol (mg/dl)	203.1 ± 47	190.9 ± 39.1
LDL- kolesterol (mg/dl)	121.9 ±35.7	121.7 ± 30.8
HDL- kolesterol (mg/dl)	54.7± 11.8	46.3 ± 13.4 ^a
Trigliserid (mg/dl)	140.4 ± 70.0	159.2 ± 69.1

LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^ap<0.05,

Total protein düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, fakat KBY grubunda kontrol grubuna göre albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olan azalmalar izlendi (p<0.05). Üre-kreatin düzeylerinde KBY grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı artışlar saptandı (p<0.001). KBY grubunda PTH düzeyinde kontrol grubuna göre p<0.001 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Hemogloblin ve hematokrit düzeyleri KBY grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma gruplarının rutin laboratuvar değerleri ortalaması

	Kontrol (n=22)	KBY (n=29)
Total protein (g/dL)	7.2 ± 0.6	7.3 ± 0.7
Albümin (g/dL)	4.3 ± 0.4	4.0 ± 0.6 ^b
Üre (mg/dL)	107 ± 45.8	28 ± 9.2 ^b
Kreatinin (mg/dL)	0.9 ± 0.1	3.3 ± 1.4 ^b
Parathormon (pg/mL)	71 ± 25.7	289.5± 206.6 ^a
Hemogloblin (g/dL)	13.2 ± 1.8	11.9 ± 1.8 ^b
Hematokrit (%)	40.7 ± 4.8	36.7 ±6.5 ^b

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^ap<0.05, ^bp<0.001

Tablo 13. KBY Grubunun Korelasyon Değerleri

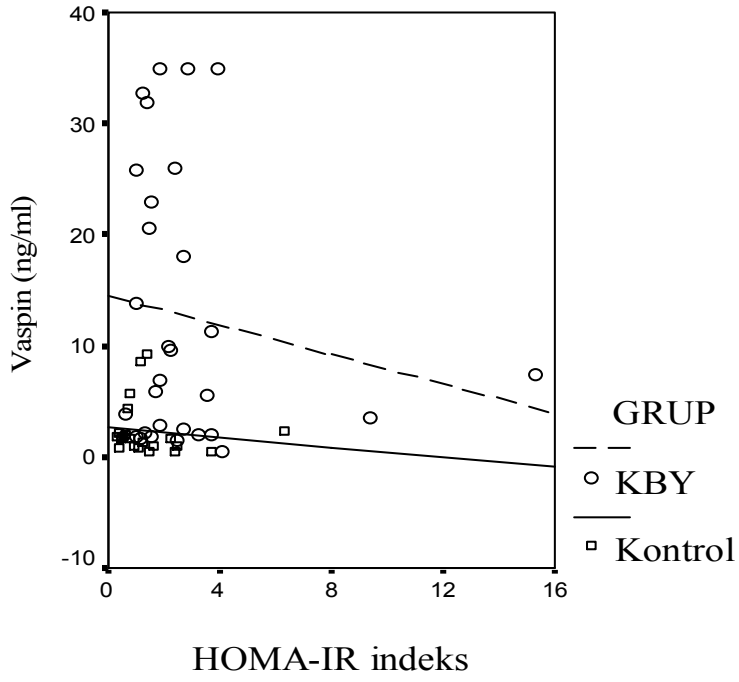
		P değeri	r değeri
Yaş	VKI	p:0.028	r:0,389
Vaspin	HbA1c	p:0.018	r:0,429
	yaş	p:0.052	r:0,358
	AKŞ	p:0,065	r:0341
İnsulin	Trigliserid	p:0.067	r:0,328
HOMA-IR	Trigliserid	p:0.037	r:0.371
Yaş	VKI	p:0.028	r:0.389
Kilo	AKŞ	p:0.023	r:0.401
AKŞ	HDL	p:0.043	r:-0.366

HOMA-IR; Homeostasis model assessment insulin resistance-insulin resistance
AKŞ; Açlık kan şekeri,

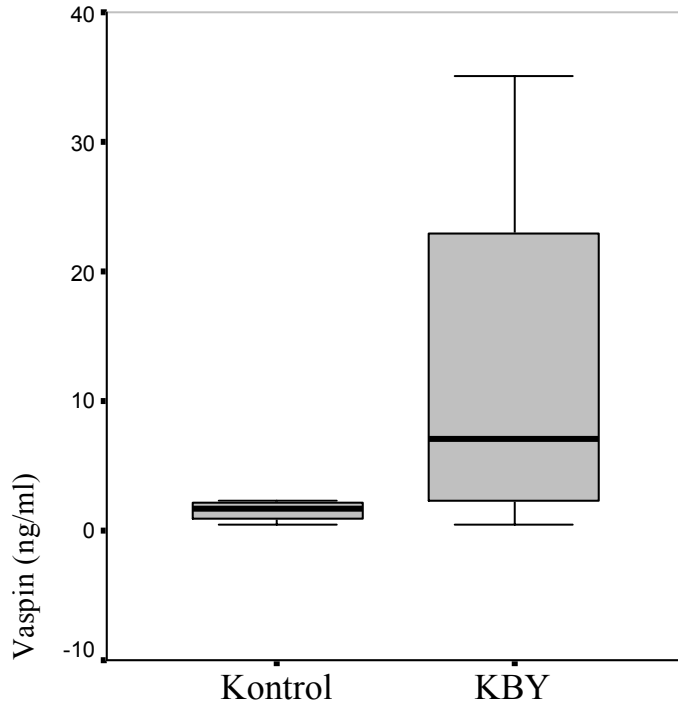
Tablo 14. Kontrol Grubunun Korelasyon Değerleri

		P değeri	r değeri
İnsulin	Bel	p=0.047	r:0.427
HOMA-IR	LDL	p:0.009	r:0.545
	Üre	p:0.029	r:0.467
	Albumin	p:0.013	r:0.520
PTH	HDL	p:0.001	r:-0.670
Kilo	Trigliserid	p:0.024	r:0.479
Bel	Trigliserid	p:0.013	r:0.520
LDL	c-peptid	p:0.011	r:0.529
	HOMA	p:0.009	r:0.545
	Bel	p:0.021	r:0.490

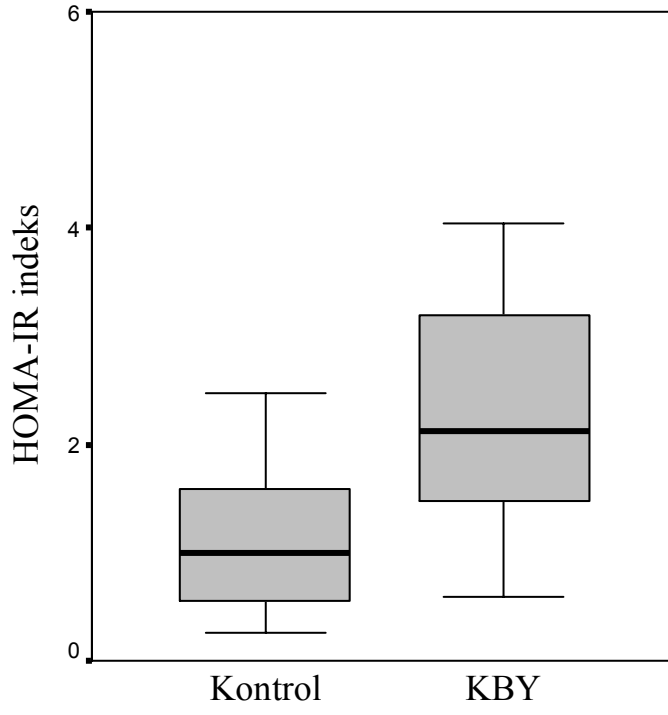
PTH; Parathormon, HOMA-IR; Homeostasis model assessment insulin resistance-insulin resistance
LDL; Düşük dansiteli lipoprotein



Şekil 1. Çalışma gruplarında serum vaspin düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişki
(Kontrol grubu: $p:0.576$, $r:-0.130$, KBY grubu: $p:0.412$ $r:-0.155$)



Şekil 2. Çalışma gruplarında serum vaspin düzeyleri ortalaması



Şekil 3. Çalışma gruplarında HOMA-IR indeksleri ortalaması

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Vaspin glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir (92). Diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile serum vaspin ekspresyonu azalmaktadır (94). Obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (94, 95). İnsülin ve proglitazon tedavisi ile vaspin seviyeleri normalize edilebilmektedir (93). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve vücut yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (95).

Gülçelik ve ark. (103) yaş ve VKİ benzer olan 37 tip 2 DM ve 37 kontrol olgudan oluşan kadın cinsiyette yaptığı çalışmada Türk kadınlarda serum vaspin seviyesiyle HbA1c arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve serum vaspin düzeyi HbA1c seviyesi <7 den düşük olan hastalarda >7 olanlarda göre daha düşük saptamış ve diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonu olan olgularda olmayanlara göre daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca metformin tedavisi alan hastaların almayanlara göre daha düşük vaspin seviyesine sahip oldukları bulunmuştur. Diyabetik hastalarda serum vaspin seviyesi ile HOMA-IR, insülin seviyesi ve HbA1c düzeyiyle pozitif korelasyon saptamışlar. Bu durum iyi kontrollü diyabetik hastalarda vaspin düzeyinin düşük olduğunun bir kanıtıdır. Bununla beraber Hida ve ark. (93) OLEFT ratlarında diyabetin kötüleşmesi ile serum vaspin seviyesinde azalma saptamışlardır. Tan ve ark. (104) omental adipoz dokusundaki vaspin protein düzeyi ve mRNA ekspresyonunu göstererek PKOS'lu kadınlarda serum ve adipoz dokuda vaspin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca bel-kalça oranı, VKİ ile serum ve adipoz doku vaspin düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda 6 aylık metformin tedavisi sonucunda insülin direncinde azalmaya serum vaspin ve glukoz seviyesinde azalma eşlik etmiştir. Serum ve adipoz dokuda ki vaspin düzeyindeki artmanın sebebinin insülin direncine kompensatuar cevap olabileceği varsayımında bulunmuşlardır (103, 104).

Bir adipokin olarak vaspin obesiteyle ilişki olduğu gözlenmiştir bunun yanında şimdiye kadar vaspin düzeyi ile vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki tartışmalıdır (93-95, 103). Klötting ve ark. (94) visseral yağda vaspin mRNA ekspresyonun vücut yağ yüzdesiyle pozitif ilişkili ve bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Youn ve ark. (95)

vaspinin diyabetik hastalarda bu korelasyonu onaylanmamış olsa da NGT (normal glukoz tolerans) bireylerinde ki VKİ ile pozitif korele olduğunu belirttiler. Ancak 4 haftalık yoğun egzersiz programıyla VKİ azalması, artan vaspın konsantrasyonundan bağımsız prediktördür. Sonuç olarak serum vaspın seviyesi diyabetik hastalarda NGT'li kadınlara göre özellikle daha fazladır ve yaşlanma NGT'li bireylerde vaspın konsantrasyonunu artırır (95).

Serum vaspın seviyesinin cinsiyetle ilişkisi konusunda farklı çalışmalar yayınlanmış olup bu ilişkiyi ilk olarak Seeger ve ark. (101) tarafından bahsedilmiş yaptığı çalışmada serum vaspın seviyesi ile cinsiyetin hem kronik hemodiyaliz hastalarında hem de kontrol grubunda kadın cinsiyette daha yüksek saptanmış ve cinsiyetin serum vaspın seviyesi için bağımsız prediktör faktör olduğu belirtilmişti. İlginç olarak cinsiyet ile adiponektin (102) ve leptin (106, 107) düzeyleri ilişkiliydi. Cinsiyet farkının da androjenlerin bu iki adipokin üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (102, 108, 109).

Von Loeffelholz ve ark. (110) diyabeti olmayan hastalarda serum vaspın seviyesi oral kontraseptif kullanan kadınlarda hem kullanmayan kadınlara hem de erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış fakat oral kontraseptif kullanan hastalar çıkarıldığında ve VKİ<25 hastalarda belirgin cinsiyet farklılığı kadınlar lehine anlamlı fark izlenmiştir. Kukla ve ark. (111) yaptığı çalışmada Hepatit C'li hastalarda serum vaspın seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmış fakat inflamatuvar aktivite ile ilişkisi bulunmamış ve cinsiyet durumu ile ilişki gözlenmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmada Kukla ve ark. çalışmasıyla paralellik göstermiş olup serum vaspın seviyesi cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı.

Kronik böbrek yetmezliğinde muhtemelen renal ekskresyonun azalmasına bağlı olarak adipokin seviyeleri belirgin olarak artar (112). Ramos ve ark. (113) non-diyabetik 95 kişiden oluşan evre 3-4 KBY'li hastalarda yaptığı çalışmada plazma adiponektin seviyesi evre 4 KBY hastalarda evre 3 KBY hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmış ve VKİ, insülin direnciyle serum adiponektin düzeyi arasında ilişki saptamamış. Yamamoto ve ark. (114) kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda adiponektinin serum konsantrasyonları ile 227 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada plazma adiponektin düzeyleri, sağlıklı katılımcılara göre diyaliz hastaları arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuş ve insülin duyarlılığı markerları olan

açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, adiponektin düzeyleri ile ilişki bulunamamıştır. Seeger ve ark. (101) 60 kronik hemodiyaliz hastayla GFR>50 ml/dk olan kontrol grubundaki olguların serum vaspın düzeylerine bakılmış ve her iki grupta serum vaspın seviyelerini benzer olarak bulmuşlar ve serum vaspın seviyesi insülin kullanan olgularda azalmış olarak saptamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada KBY grubunda ki hastalar diyalize girmeyen orta-ileri evre böbrek yetersizliği olan hastalar olup Seeger ve ark. yaptığı çalışmanın aksine serum vaspın seviyesini sağlıklı kontrol grubunda 2.4 ± 2.5 ng/ml, non diyabetik evre 3–5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda 12.6 ± 12.2 ng/ml olarak saptadık. Her iki grup arasında ki vaspın seviyesindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve bu farkı diğer adipokinlerde olduğu gibi renal ekskresyonun azalmasına bağlandı. Bizim çalışmamızda vaspın ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu ve non-diyabetik KBY olgularda serum vaspın düzeyi ile HOMA-IR ve insülin düzeyi arasında korelasyon saptanamadı.

Öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi insülin direncinin tanısında altın standarttır (65) ancak testin uygulama zorluğu ve uzun süre alması nedeniyle sınırlı sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarda uygulanabilir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda uygulama kolaylığı ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi ile korelasyonu nedeniyle HOMA-IR skorunu kullanmayı tercih ettik.

Chang ve ark. (115) 150 olguyu düşük HOMA-IR ile yüksek HOMA-IR olarak iki gruba ayırmış ve serum vaspın seviyesi ile ilişkisini araştırmışlar. Serum vaspın düzeyleri, düşük HOMA-IR grubu ile yüksek HOMA-IR grupları arasında fark bulunamamıştır. Serum vaspın konsantrasyonları çalışmaya alınan hastaların yaşlarıyla zayıf fakat anlamlı bir korelasyon gösterdiği, yüksek HOMA-IR grubunda, serum vaspın konsantrasyonları yaşla ve visseral adipoz doku alanıyla pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, düşük HOMA-IR grubunda serum vaspın konsantrasyonları hiçbir antropometrik ve metabolik değişkenle korelasyonu olmadığı belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da kontrol grubunun HOMA-IR değeri (1.5 ± 1.4) düşük saptandı ve HOMA-IR ile LDL düzeyi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$, $r:0.545$). Kontrol grubunun serum vaspın seviyesi ile çalıştığımız metabolik ve antropometrik değerler ile aralarında korelasyon saptayamadık. KBY grubunda ise HOMA-IR değerini (2.8 ± 2.7) yüksek saptadık.

Serum vaspin seviyesi de anlamlı olarak yüksek saptanmasına rağmen vaspin düzeyi ile HOMA-IR arasında korelasyon gözlenmedi. Açlık kan şekeri vaspin arasında korelasyon izlendi ancak vaka sayısının azlığına bağlı olarak olduğu düşünülen $p=0.052$ düzeyi nedeni ile bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda düşük HOMA-IR ve yüksek HOMA-IR olarak gruplara ayırdığımızda her iki grup arasında serum vaspin seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda başlıca mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlar olup (72) ülkemizde hemodiyalizdeki ölümlerin % 50'sinin sorumlusu olarak tanımlanmıştır (116). Üremi ile ilişkili hipertrigliseridemi, hiperparatiroidizm, vasküler kalsifikasyon, anormal kalsiyum-fosfor metabolizması, muhtemelen artmış serum ürat ve oksalat düzeyleri de kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayabilmektedir (117).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi aterosklerotik komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır (71). İnsülin direnci aterosklerozun patogenezinde rol almasına ek olarak hipertansiyonun oluşmasına neden olarak da etki yapmaktadır (118).

Diyabeti olmayan üremik hastalarda insülin direnci GFH 50 ml/dk'nın altına düştüğünde tespit edilmektedir (67). Becker ve ark. diyabeti olmayan farklı evrelerde KBY si olan 227 hasta ile sağlıklı kontrol olgularda insülin direncine bakmışlar. KBY grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde HOMA-IR skorunun daha yüksek ve bu hastalarda HOMA-IR skorunun trigliserid, yaş ve VKİ ile anlamlı olarak korele olduğu saptanmış (119). Bizim yaptığımız çalışmada da KBY grubundaki hastalar diyabet dışı nedenlere bağlı evre 3-5 böbrek yetmezliği olan hastalardı ve benzer şekilde KBY grubunda kontrol grubuna göre HOMA-IR skoru daha yüksek saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). KBY grubunda HOMA-IR skoru ile trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$, $r:0.371$). Çalışmaya aldığımız hastaların VKİ $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar olup her iki grupta HOMA-IR ile VKİ arasında korelasyon saptanmadı.

Genel popülasyonda artan yaşla beraber insülin direncinin de arttığı belirtilmektedir (120). Bizim çalışmamızda iki grubun yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu ve yaş ile insülin düzeyi ve HOMA-IR skoru arasında her iki grupta da korelasyon saptanmadı.

Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır (121). Bizim çalışmamızda VKİ ve bel çevresinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda obez hastalar (VKİ<30) bulunmamaktaydı.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda lipit metabolizma anormallikleri renal fonksiyonların bozulmaya başladığı (GFH<50ml/dk) erken dönemde ortaya çıkmaktadır (80). Genellikle total kolesterol düzeylerinin genellikle normal veya hafifçe artmış olduğu, LDL ve VLDL düzeylerinin yükselmiş ve HDL düzeyinin ise azalmış olduğu bildirilmiştir (122, 123).Yaptığımız çalışmamızda da KBY grubunda HDL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (p<0.05). Total kolesterol ve LDL düzeyleri artmıştı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak dikkate alınan hipertrigliseridemi KBY’de lipoproteinden zengin trigliseritlerin lipolitik enzimler tarafından katabolizmasındaki kusura bağlıdır (124, 125).Yaptığımız çalışmamızda KBY grubunda trigliserit düzeyleri daha yüksekti fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. LDL ve trigliserid düzeylerinde ki KBY grubunda ki hastalarımız çoğunluğunun antilipidemik tedavi almasına bağladık. Aynı zamanda KBY grubunda AKŞ ile HDL arasında negatif korelasyon (p<0.05, r:-0.366), trigliserid düzeyi ile HOMA-IR skoru arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p<0.05, r:0.371).

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen sekonder hiperparatiroidizm pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını inhibe ettiği ve sekonder hiperparatiroidiyle bozulmuş glukoz toleransı arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Hiperparatiroidinin düzeltilmesi ile insülin sekresyonu düzeldiği gösterilmiştir (120). Çalışmamızda gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PTH düzeylerinin, insülin ve HOMA-IR indeksi ile aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda PTH düzeyi ile HDL arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (p<0.001, r:-0.670).

Üremide insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülen bir diğer faktörde anemidir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında rekombinant eritropoietin tedavisi sonrasında periferik insülin sensitivitesinin arttığı, glukoz düzeylerinin düştüğü, insülin reseptör sayısında değişiklik olmadığı saptanmıştır (79, 80).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre KBY grubunda hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. fakat anemi ile HOMA-IR ve insülin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tespit edilen insülin direncinin nedeni tek bir sebebe bağlı olmayıp multifaktöryel etkenler sonucunda oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda da insülin direnci oluşturan parametrelerin bir kısmında anlamlı farklılık ve korelasyon tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada KBY grubunda serum vaspin düzeyinin insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR ve insülin düzeyi ile doğrudan ilişkisi belirlenemedi. KBY grubunda insülin direnci ve serum vaspin seviyesinin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma amaçlarından biri olan insülin direnci ile vaspin düzeyleri arasında ilişki olduğu varsayımı gösterilemedi. KBY grubunda HOMA-IR ve insülin düzeyi ile trigliserid arasında pozitif korelasyon bulunurken serum vaspin düzeyi ile yaş ve AKŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon mevcuttu. AKŞ ile HDL arasında negatif korelasyon mevcuttu. Anlamlı artmış serum vaspin düzeyinin KBY li hastalarda artmış olan kardiyovasküler riske karşı koruyucu önlem olarak mı yükseldiği bilinmemektedir. Artmış vaspin düzeyinin KBY’de artmış olan insülin direnci yanında halen saptanamamış diğer üremik toksinler yanında multifaktöryel etkenlerin bu ilişkiyi etkileyebileceği düşünülmüştür. Diğer nedenler olarak KBY’li hastalarda azalmış renal ekskresyon ve kronik inflamatuvar durumun da serum vaspin seviyesi artışında etkili olabileceği düşünüldü. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması serum vaspin seviyesi ile insülin direnci arasında net bir korelasyon ortaya çıkarmamış olabileceği ve bu konuda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda gelişen insülin direnci üzerine vaspinin etkisini araştıran daha fazla hastayı içeren geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu kanatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.
2. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoğlu E, Süleymanlar G (editörler). *Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı*, İstanbul: Güneş Kitapevi, 1996; 1298–1308.
3. Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı. İstanbul: Yorum Danışmanlık, 2007; 1-60.
4. Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı. İstanbul: Küre Basım, 2008; 1-57.
5. İliçin G. Kronik böbrek yetmezliği. Akoğlu E, Süleymanlar G (editörler). *Temel İç Hastalıkları. 2. baskı*, İstanbul: Güneş Kitapevi, 1996; 1298–1308.
6. Lazarus JM, Brenner BM, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition*. The McGraw- Hill Companies 1998; 1513-1520.
7. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (8eds). In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Masby (Elsevier Limited) 2nd edition, Philadelphia, Pennsylvania 2003: 843-856.
8. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 65-70.
9. Schieppati A, Remuzzi G. The June 2003 Barry M. Brenner Comgan lecture. The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64: 1947-1955.
10. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919.

11. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
12. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
13. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-467.
14. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, Ritz E, Ferro M, Kreusser W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-931.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
16. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*, 3.Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 769-777.
17. Harrison T.R. Kronik böbrek yetmezliği. Skorecki K, Gren J, Barry M (editörler). *İç Hastalıkları Prensipleri*. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 1551–1562.
18. Mujais S, Sabatini S, Kurtzman N. Pathophysiology of the uremic syndrome. In Brenner B. Rector F Jr (editors). *The Kidney*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986; 321–327.

19. Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002-1009.
20. Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol.* 2007;155: 40-49.
21. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003; 16: 224-232.
22. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-1391.
23. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 285-289.
24. Pisoni R. and Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition* 2001, NKF. Chapter 58: 385- 396.
25. Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: Genel Bilgiler. Akpolat T, Utaş C, ede. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı.* Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001: 1-10.
26. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G: Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. *Registry* 2003. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2004.
27. Stack AG, Port FK. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarının Demografisi. Erek E (çev), In: *Diyaliz Tedavisi*, Nissenson AR, Fine RN, eds. Süleymanlar G, Erek E (Çeviri Editörleri) S.1-6, 3.Baskı, Güneş Kitabevi 2004.
28. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology.* St. Louis-Missouri: Mosby-Year Book, 1995; 652-654.

29. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia-Pennsylvania: WB Saunders Co. 1996; 2426–2427.
30. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlık Y) S.1551-1566. 15.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
31. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 3. Basım; Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 328-331
32. Türkmen F, Hemodiyaliz Seminer El Kitabı. 1. Baskı, Deniz Ofset Matbacalık, 2002; 52-67.
33. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of Life in end stage renal disease patients. Am Soc Nephrol 1995; 6: 1418-1426.
34. Ecder ST, Bozfakıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 212-217.
35. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston 1994: 92-120.
36. Alex D, Cameron S, Grunfeld J. Oxford Textbook Clinical Nephrology. 2nd Edition, Oxford University Press, Newyork, 1988; 3: 2049-2572.
37. William L, Henrich, MD. Principles and Practice of Dialysis. 2nd Edition, Wolter Kluwer Company, Philadelphia, London, Tokyo, 1999; 180-234.
38. Urden LD, Stacy K; Critical Care Nursing. Mosby Press, Philadelphia, London, 2000:329-335.
39. Burkart JM, Daeihagh P, Rocco MV. Peritoneal Dialysis. In Brenner BM (ed), Brenner and Rector's The Kidney. Saunders Philadelphia, 2004: 2625-2695.
40. Kathuria P, Twardowski ZI. Automated peritonel dialysis. In Gokal R, Krediet R, Nolph K (eds), Textbook of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic publishers, Dordrecht 2000: 435-463.

41. Arık N. Periton Diyalizi. In Arık N (ed), Nefroloji. İstanbul: Deniz Matbaacılık, 2001: 244-250.
42. Sorkin MI, Blake PG. Periton diyaliz gereçleri. In Daugirdas JT, Blake pg, Ing TS (eds), Bozfakioğlu S (çeviri ED), Diyaliz El Kitabı. S.297-308. Güneş Kitabevi, Ankara 2003.
43. Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Bordoni V, D'Intini V, Ronco C. APD Prescription: Achieving the Adequacy Goals. Seminars in Dialysis 2002; 15: 397-402.
44. Twardowski ZJ. Tidal peritoneal Dialysis. In Nissenson AR, Fine RN (eds), Dialysis Therapy. Hanley@Belfius, Philadelphia 2002: 225-228.
45. Aydın Z. SAPD Hemşireler için El Kitabı. Eczası Baş-Baxter, İstanbul 1998: 37-43.
46. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. Kidney Int 2002; 61: 239-48.
47. Bertram L. Kasiske. The evaluation of prospective renal transplant recipients. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition, 2001; 67: 455-460.
48. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999; 341: 1725-1730.
49. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (editörler). İnsülin ve glukagonun metabolik etkileri. Lippincott's Illustrated Reviews Biyokimya. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997: 269-280.
50. Akıncı A. İnsülin direnci. Akıncı A (editör). Hormon Direnci. 1. Baskı, İstanbul: Mart Matbaası, 2005; 56-83.

51. Hutton JC. The insulin secretory granule. *Diabetologia* 1989; 32: 271-281.
52. Koloğlu S, Güllü S. Pankreas genel bilgiler. Erdoğan G (Editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005: 335-341.
53. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865-870.
54. Demircan S, Şahin M. İnsülin direnci ve kardiyovasküler sonuçları. *Folia* 2002; 4: 6-12.
55. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6: 193-232.
56. Karşıdağ K. Metabolik sendrom ve tedavisi. *T Klin Endokrin* 2003; 3: 244-249.
57. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351-357.
58. Sonne O. Receptor-mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol Rev* 1988; 68: 1129-1196.
59. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev* 1988; 9: 319-345.
60. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
61. Goldfine AB, Moses AC. Syndromes of extreme insulin resistance. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed, Lippincott Williams and Wilkinson, Boston, 2005: 493-504.

62. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 277: 733-741.
63. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
64. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M, Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001: 839-852.
65. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp Metabolik Sendrom özel sayısı* 2005: 12-18.
66. Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
67. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 463-469.
68. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 811-823.
69. DeFronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG. Carbohydrate metabolism in uremia: a review. *Medicine Baltimore* 1973; 52: 469-481.
70. DeFronzo RA, Smith JD. Is glucose intolerance harmful for the uremic patient? *Kidney Int* 1985; 17: 88-97.
71. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002; 51: 1226-1232.

72. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 68: 92-98.
73. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-513.
74. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasmas concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142-145.
75. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Nadeau MR, Hume AL, Jacques PF, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1089-1092.
76. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, Sechi G, Catena C, Falletti E, et al. Increased serum lipoprotein (a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 457-461.
77. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602.
78. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: 78-85.
79. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittman N, Mushnick RA, Lustig AR, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1989; 87: 55-60.
80. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573-592.

81. Delarue J, Maingourd C, Couet C, Vidal S, Bagros P, Lamisse F. Effects of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus healthy subjects. *Perit Dial Int* 1998; 18: 505-511.
82. Peers E. Icodextrin plus glucose combinations for use in CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17: 68-69.
83. Laws A. Free fatty acids, insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 172-177.
84. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-166.
85. Foss MC, Gouveia LM, Moyses Neto M, Paccola GM, Piccinato CE. Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73: 48-53.
86. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 65-70.
87. DeFronzo RA, Smith D, Alvestrand A. Insulin action in uremia. *Kidney Int Suppl* 1983; 16: 102-114.
88. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 412-420.
89. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
90. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res* 2007; 39: 314-321.

91. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
92. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res* 2008; 36: 625-629.
93. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 10610-10615.
94. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-436.
95. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-7.
96. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
97. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-1143.
98. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
99. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-77.
100. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204: 262-266.

101. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.
102. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
103. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 65-70.
104. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501-1507.
105. Aktaş B, Yılmaz Y EF, Yönel O, Kurt R, Alahdab YÖ, Çelikel ÇA. Özdoğan O, et al. Nonoalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde serum vaspin, obestatin ve apelin-36 düzeyleri. *Marmara Medical Journal* 2010; 23.
106. Horn R, Geldszus R, Potter E, Muhlen A, Brabant G. Radioimmunoassay for the detection of leptin in human serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 454-458.
107. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996;42: 942-946.
108. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 595-602.
109. Tsou PL, Jiang YD, Chang CC, Wei JN, Sung FC, Lin CC, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004; 27: 308-313.

110. von Loeffelholz C, Mohlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol* 162:507-513.
111. Kukla M, Zwirska-Korcza K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Szczygiel B, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat. Baskıda* 2009.
112. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 25-31.
113. Ramos LF, Shintani A, Himmelfarb J, Ikizler TA. Determinants of plasma adiponectin levels in nondiabetic subjects with moderate to severe chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2009; 19: 197-203.
114. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito I, Taniyama M, et al. PPAR(γ)2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population. *Metabolism* 2002; 51: 1407-1409.
115. Chang HM, Park HS, Park CY, Song YS, Jang YJ. Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. *Metabolism Baskıda* 2010.
116. Türkiye 2008 yılı Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Programı.
117. Batiuk TD, Kurtz SB, Oh JK, Orszulak TA. Coronary artery bypass operation in dialysis patients. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 45-53.
118. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001; 360:431-439.
119. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients

with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1091-1098.

120. Lu KC, Shieh SD, Lin SH, Chyr SH, Lin YF, Diang LK, et al. Hyperparathyroidism, glucose tolerance and platelet intracellular free calcium in chronic renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 359-365.
121. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121-1125.
122. Warwick GL, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 385-396.
123. Cappelli P, Di Liberate L, Rossi L. Lipids risk factors for atherogenesis in the course of chronic progressive renal disease. 4 National Congress of the Polish Society of Nephrology, Katowice 1992; 5-8.
124. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 86: 943-949.
125. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegri A, Nogues X, Rubies-Prat J. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394-1399.

6. ÖZGEÇMİŞ

Ekim 1982 Adana ili Ceyhan ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Ceyhan'da tamamladım. 1999 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 2005 yılında tamamladım. 2006 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Yabancı dili İngilizce'dir.