

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.D NEFROLOJİ B.D

**PREDİYALİZ HASTALARDA APELİN DÜZEYİ İLE KRONİK BÖBREK
YETMEZLİĞİ PROGRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uz. Dr. Yasemin COŞKUN YAVUZ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ekrem DOĞAN

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, bana düşüncelerimi rahatça ifade etme şansı ve güveni veren, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Ekrem Doğan'a;

Birlikte 1,5 yıl bir süre çalışmış olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, gitse de desteğini hep yanımda hissettiğim, anaç, sevgi ve bilgi dolu saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na;

Tez sürecinde desteklerinden dolayı Prof.Dr. Ali Çetinkaya, Doç.Dr. Ahmet Çelik, Dr. M.Saygın Deniz ve Dr. Elif Şahin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca çok samimi bir ortam sağlayan İç Hastalıkları AD'deki tüm hocalarım ve hepsini çok sevdiğim kardeşlerim asistan hekimlere;

3 yıl boyunca ailem gibi olan tüm diyaliz ekibime;

Anneme, babama ve aileme;

Yaşama daha çok bağlanmamı sağlayan, sebep-i hayatım, dünyanın en güzel duygusu anneliği bana yaşatan canım kuzum Ahmet Meriç'e;

O olmadan kendimi yarım hissettiğim, evimin direği, her daim kıymetlim, eşim Serkan Yavuz'a

TEŞEKKÜR EDİYORUM.

PREDİYALİZ HASTALARDA APELİN DÜZEYİ İLE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ PROGRESYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yandal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Yasemin Coşkun Yavuz

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

MAYIS 2014

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) son yıllarda hem insidansı hemde prevalansı giderek artmaktadır. Sıklıktaki artışta diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların sıklığında artış ve ortalama yaşam süresinde uzama etkili nedenler arasında sayılmaktadır. KBY'nin progresyonunda etkili faktörlerden başlıcaları, hipertansiyon, proteinüri, inflamasyon, hiperlipidemi ve obezitedir. Biz çalışmamızda, prediyaliz KBY hastalarında apelin 13'ün bir yıl sonunda glomerüler filtrasyon hızının progresyonuyla arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmaya 144 prediyaliz kronik böbrek yetmezliği hastası alındı. 1 yılın sonunda, hastaların bir kısmı takipten çıktığı için, bir kısmı da renal replasman tedavilerine başladığı için 99 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların etyoloji, böbrek yetmezliği süresi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığının varlığı, vücut kitle indeksi, laboratuvar tetkiklerinden hemoglobin, ürik asit, CRP, apelin 13 ile MDRD ve CKD-EPI formülü ile hesaplanmış başlangıç ve 1 yıl sonraki GFR kaybı arasında ilişki incelendi.

1 yıl sonunda Apelin-13 ile GFR kaybı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulamadık. Mevcut bilgilerimize göre, bizim çalışmamız apelin 13 düzeyi ile GFR kaybı arasında ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

Danışman: Prof. Dr. Ekrem Doğan

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE APELIN LEVEL AND CHRONIC
KIDNEY FAILURE PROGRESSION IN PREDIALYSIS PATIENTS**

Sub Branch Dissertation

Specialist Dr. YaseminCoşkunYavuz

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

MAY 2014

SUMMARY

Chronic Kidney Failure (CKF) has been increasing in recent years in terms of incidence and prevalence. The increase in diabetes mellitus, hypertension and other similar diseases, together with the increase in average life expectancy, are considered to be among the reasons for this increase. Major factors that are effective in the progression of CKF are hypertension, proteinuria, inflammation, hyperlipidemia and obesity. In our study, we assessed the relationship between the glomerular filtration speed of apelin 13 in predialysis patients after one year and the progression of the disease.

144 predialysis patients with chronic kidney failure were included in the study. At the end of the first year, since some of the patients were moved out of the follow-up activities and some of them started renal replacement treatments, the study was completed with 99 patients. The etiology, kidney failure duration, hypertension, diabetes mellitus, the existence of a coroner artery disease, body mass index, hemoglobin test, uric acid test, and CRP were calculated with apelin 13 and MDRD and CKD EPI formulae. The relationship between the GFR loss at the beginning and at the end of the study was examined.

At the end of the first year, we were not able to find a statistically meaningful relationship between Apelin 13 and GFR loss. According to our current data, our study is the first study which examines and assesses the relationship between appelin 13 level and GFR loss.

Consultant: Prof. Dr. EkremDoğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
CREDİT: Chronic Renal Disease In Turkey	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER:	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2. KBY epidemiyoloji	2
2.1.3. KBY nedenleri	2
2.1.4. KBY evreleme	3
2.1.5. Progresyon:	4
2.2. Obezite	5
2.3. KBY’de inflamasyon	8
2.3.1. KBY de inflamatuvar markerlar:	8
2.4. Adipokinler	9
2.4.1. Apelin nedir?	11
2.4.1.1. Apelinin kardiyovaskuler etkileri	11
2.4.1.2. Apelinin anjiyogenezdeki rolü	12

2.4.1.3. Apelinin sıvı hemostazındaki rolü	12
2.4.1.4. Apelinin metabolik etkileri.....	13
2.4.1.5. Apelin ve DM.....	13
2.4.1.6. Apelin ve obezite.....	13
2.5. Apelin ve böbrek.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. İstatistiksel analiz.....	17
4. BULGULAR.....	19
4.1. Demografik veriler.....	19
4.2. Apelin 13 düzeyleri ile diğer markerler arasındaki ilişki	20
4.3. Proteinüri ile diğer markerler arasındaki ilişki:.....	22
4.4. GFR kaybı ile diğer markerler arasındaki ilişki:.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR:	26
6. KAYNAKLAR	32

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. KBY tanımı.....	2
Tablo 2. KBY etyolojisi.....	3
Tablo 3. KBY evrelemesi.....	4
Tablo 4. Obezitenin renal sistem üzerine etkileri.....	7
Tablo 5. KBY’de inflamatuvar markerler	9
Tablo 6. Hastalara ait demografik ve laboratuvar verileri.....	19
Tablo 7. VKİ’ye göre apelin 13 düzeyleri.....	20
Tablo 8. GFR kaybı ile apelin 13 düzeyleri arasındaki ilişki.....	21
Tablo 9. Apelin 13 düzeyi ile diğer markerler arasındaki ilişki.....	22
Tablo 10. GFR kaybı ile diğer markerler arasındaki ilişki.....	25

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Adipokinler	10
Şekil 2. GFR kaybı ile apelin 13 arasındaki korelasyon	21

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Antidiüretik hormon
AGTRL-1	: Angiotensin receptor 2 like 1
AP-1	: Activating protein-1
APJ	: Apelin receptor
APJmRNA	: Apelin receptor messenger Ribonucleic acid
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
AT-1	: Anjiotensin-1
AVF	: Arteriyovenöz fistül
AVP	: Arjinin vazopressin
BUN	: Blood urea nitrogen
CD163	: Cluster of Differentiation 163
CKD EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CREDİT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C-Reaktif protein
CT	: Computed tomography
DM	: Diyabetes Mellütüs
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESR	: Erythrocyte sedimentation rate
FVII	: Faktör 7

FSGS	: Fokal segmental glomerülo skleroz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL	: High-density lipoprotein
HOMA	: Homeostatic model assessment
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: Interleukin-1
IL 1B	: Interleukin-1 beta
IL 1RA	: Interleukin-1 receptor antagonist
IL-4	: Interleukin 4
IL-6	: Interleukin 6
IL-8	: Interleukin 8
IL-10	: Interleukin 10
IL-12	: Interleukin 12
IL-18	: Interleukin 18
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	: Interferon
IV	: İntravenöz
IP	: İntraperitoneal
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KO	: Knock out
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Low-density lipoprotein
MAP	: Ortalama arteriyel basınç
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1

MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MIF	: Macrophage migration inhibitory factor
MMP	: Matrix metalloprotein
MPO	: Myeloperoxidase
mrna	: Messenger Ribonucleic acid
MR	: Manyetik rezonans
NF-κB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PTX-3	: Pentraxin-related protein
RAAS	: Renin-angiotensin-aldosterone system
RBP	: Retinol-binding proteins
RENAAL Losartan	: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
SAA	: Serum Amiloid A
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SPSS	: Statical Package For The Social Scienses
TGF-B	: Transforming growth factor beta
TNF	: Tumor necrosis factor
tPA	: Tissue plasminogen activator
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VKİ	: Vucut kitle indeksi
Vwf	: Von Willebrand factor
WBC	: White blood cell

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda üremik ortam, oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinlerin artması, antioksidanlarda azalma, protein enerji malnutrisyonu gibi pek çok sebeple tekrarlayan ve kronik inflamasyon mevcuttur (1). Bu inflamatuvar süreç KBY progresyonunda ve hasta mortalitesi üzerinde etkili bir faktördür. İnflamasyonda yer alan faktörlerden biri de adipokinlerdir. Apelin, son yıllarda bulunan, adipoz dokudan ve vücudun çeşitli bölgelerinde endotel hücrelerden salınan bir adipokindir. Apelin aynı zamanda glomerüler arteriolar düz kas ve glomerüler kapiller hücrelerinden de eksprese edilmektedir (2).

Obezite, kronik böbrek yetmezliği için progresyonu hızlandıran bir faktördür. Prediyaliz KBY hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır. Obezite, glomerül üzerinde bazal membran kalınlaşması, kapsül adezyonu ve skleroza sebep olmaktadır (3). Bu durumda kendini genellikle proteinüri ile ortaya koymakta ve vücut kitle indeksi arttıkça hem proteinüri artmakta hem de son dönem böbrek yetmezliğine gidiş süreci hızlanmaktadır (4). Bu sebeple KBY hastalarında GFR kaybında ve progresyonunda, obezite önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite ilişkili renal hasarda hiperfiltrasyon, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar sitokinler ve adipokinler rol almaktadır (5).

Obezite, adipokinler ve GFR kaybı arasındaki ilişkiyi temel alarak, çalışmamızda, prediyaliz hastalarda apelin düzeyi ile kronik böbrek yetmezliği progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca bir adipokin olan apelin ile vücut kitle indeksi, hemoglobin düzeyi ve albümin arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

2.1.1 Tanım

KBY, GFR de azalmayla veya azalma olmaksızın, en az 3 ay süren, yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarıdır (Tablo 1). En az 3 ay süre, akut böbrek yetmezliğinden ayrımında önemlidir (6).

Tablo 1. KBY tanımı

En az 3 ay süren yapısal veya fonksiyonel böbrek hasarı (GFR de azalma ile veya azalma olmadan) Patolojik anomaliler Kan veya idrarla ya da görüntüleme teknikleri ile tespit edilmiş anormallikler
GFR < 60 ml//dk, en az 3 ay (böbrek hasarı ile veya hasar olmadan)

2.1.2. KBY epidemiyoloji

ABD’de KBY insidansı milyon başına 1700 (7), prevalansı stage 1 %1,8, stage 2 %3,2, stage %7,7, stage 4 %0,35, stage 5 %2,4’ tür (8).

Ülkemizde ise KBY prevalansı 18 yaş üstü için evre 1 %5,43, evre 2 %5,15, evre 3 %4,67, evre 4 %0,27, evre 5 %0,15 olmak üzere toplam prevalans %15,7’dir (CREDIT) (9). 2011 Türk Nefroloji Derneği registry raporlarına göre renal replasman tedavisi gerektiren KBY prevalansı milyon nüfus başına 809, renal replasman tedavisi insidansı ise 236 olarak bulunmuştur (10).

2.1.3. KBY nedenleri

KBY nedenleri ülkemizde 2011 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ilk kez hemodiyalize başlanıp, kronik diyaliz programına alınan hastalar arasında ilk sırada DM, 2. sırada HT, 3. sırada glomerulonefrit yer almaktadır (10) (Tablo 2).

Tablo 2. KBY etyolojisi

Etyoloji	Sayı	%
DM	4387	36.2
Tip 1DM	3534	27.2
Tip 2DM	853	7
HT	3433	28.3
Glomerülonefrit	710	5.9
Polikistik böbrek hastalıkları	374	3.1
Pyelonefrit	247	2
Amiloidoz	184	1.5
Renal vasküler hastalık	123	1
Diğer	954	7.9
Etyolojisi bilinmeyen	621	13.4
Kayıp bilgi	84	0.7
Toplam	12117	100

2.1.4. KBY evreleme

Genel olarak GFR'nin böbrek fonksiyonunu göstermede iyi bir marker olduğu düşünülür. GFR ölçümünde eksojen markerler olan inulin, iotalamid gibi markerlerde kullanılabilir ancak bunların kullanımı pratik değildir. Bu nedenle GFR ölçümünde genelde endojen bir marker olan kreatinin kullanılır.

KBY hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu için albuminüri de KBY evrelemesine girmiştir (11) (tablo 3).

Tablo 3. KBY evrelemesi

GFR	Evre	GFR (mL/dk/1.73m ²)	
G1		>90	Normal
G2		60-89	Hafif azalma
G3a		45-59	Hafif orta derecede azalma
G3b		30-44	Orta şiddetli derece azalma
G4		15-29	Şiddetli azalma
G5		<15	Son dönem böbrek yetmezliği
Albuminüri Evre		Albumin/Cre (mg/gün)	
A1		<30	Normal-yüksek
A2		30-300	Orta derecede artış
A3		>300	Şiddetli artış

2.1.5. Progresyon:

KBY doğal olarak progresyon gösterir ve KBY hastalarında yıllık GFR kaybı 4 ml/dk/yıldır (12). KBY hastalarında KBY etyolojisinde yer alan hastalıklar dışında pek çok sekonder faktör progresyonda etkilidir. Hatta hastalık progresyonunda bu sekonder faktörler daha etkili görünmektedir (13).

Progresyonda etkili bu faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- Proteinüri (bağımsız risk faktörü)
- Hipertansiyon (bağımsız risk faktörü)
- Hiperlipidemi
- Fosfor retansiyonu
- Anemi
- Metabolik sendrom
- Metabolik asidoz
- Obezite

- Sigara içme
- Yüksek tuzlu diyet
- Yüksek kan şekeri

2.2. Obezite

Obezite, son 20-30 yıldır özellikle gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Son veriler göre ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'nde erişkin nüfusun %32,2'si obez, yani VKİ> 30kg/m²'dir (14).

20. yüzyılın başlarında obezitenin çeşitli komplikasyonlarda ve mortalitede artışa yol açtığı gösterildi. Daha sonraki dönemlerde obezitenin pek çok hastalığın başlamasında, progresyonunda ve komplikasyonların çıkmasında ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar ortaya kondu. Bu hastalıklar; DM, hipertansiyon, metabolik sendrom, kanser, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik karaciğer hastalığı, kanser, pankreatit, depresyon, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoartrit (4). Aslında obezitenin böbrek hastalığı, albuminüri ve kan basıncı ile ilişkisi 1920 li yıllardan beri bilinmektedir fakat son yıllarda obezitenin insidansının artması, yüksek maliyeti ve mortalite üzerinde istenmeyen etkileri sebebiyle obezitenin renal etkileri üzerine yönelim artmıştır (15).

Obezite, kronik böbrek hastalığı etyolojisinde ve progresyonunda bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (16). Vücut kitle indeksi arttıkça, GFR'deki azalmanın hızlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (17). Hipertansiyon Takip ve İzleme Programı, 5 yıllık takipte normal kilolularla karşılaştırıldığında, fazla kilolu ve obezlerde KBY gelişme riskini, sırayla %20 ve %40 daha fazla bulmuştur (18). Yine 320.000 kişiyi içeren, 26 yıllık takipli bir çalışmada, obezlerde KBY riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (17). KBY üzerindeki etkisini, KBY etyolojisinde ilk iki sırada yer alan DM ve HT riskini artırması yanında, altta yatan hastalığın progresyonuna katkı sağlayarak veya direkt olarak kendisi KBY'ye neden olarak yapabilmektedir (19).

1. Obezitenin böbrekte yaptığı hemodinamik değişiklikler

Obezite, böbrekte hiperfiltrasyon ve albuminüriye sebep olmaktadır. Kilo verilmesi ile bu değişikliklerin reversibl olduğu gösterilmiştir (20). Zayıf kişilerle karşılaştırıldığında obezlerde GFR ve renal kan akımı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (21). Proksimal tuz reabsorbsiyonunda artış ile afferent arteriolar dilatasyon, anjiotensin II’de artış ile efferent arteriolar vazokonstriksiyon oluşur, ayrıca glomeruler filtrasyonda artışa bağlı RAAS aktivasyonu sebebi ile glomerüler hiperfiltrasyon oluşmaktadır(22, 23).

2. Obezitenin yaptığı renal morfolojik ve patolojik değişiklikler

Obez hastalarda hayvan çalışmalarında böbrek boyutunun arttığı gösterilmiştir (24). Obezite ilişkili glomerulopati ilk olarak 1974 yılında DM olmayan 4 hastada tanımlanmıştır (25). Obeziteye bağlı glomerulopatide glomerulomegali, fokal segmental glomeruloskleroz, bazal membran kalınlaşması, kapsül adezyonu görülür (26). Obeziteye bağlı FSGS, primer FSGS ye göre daha yavaş seyirli ve podosit hasarı daha azdır (27). Ancak yine de nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir.

3. Diyaliz hastalarındaki etkileri

Obezite diyaliz hastalarında mortaliteyi azaltan bir faktördür. Bunda zayıf hastalarda malnutrisyonun sık olması, katabolik süreç olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (28). Diğer kronik hastalıklarda da obezite survival avantajı sağlıyor gibi görünmektedir.

4. KBY progresyonunda etkileri

Pek çok çalışmada obezitenin hem KBY nin başlamasında, hem de progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (29,30). 20 yıllık takiple yapılan bir çalışmada VKİ da her 1 birimlik artışın, yeni KBY gelişiminde 1,23 kat artış yaptığı gösterilmiştir (31). Ayrıca VKİ arttıkça GFR deki azalmanın daha hızlı olduğu gösterilmiştir (32). VKİ 20 olanlarla 25 olanlar arasında yeni başlangıçlı KBY riski 3 kat fazla bulunmuştur (33). IgA nefropatisi olan hastalarda, unilateral nefrektomili obez hastalarda obezite ile hastalık progresyonu daha hızlı ve şiddetli bulunmuş (34). 51927 böbrek alıcısının olduğu bir veritabanında VKİ 30’un üzerinde olanlarda, greft kaybı, kardiyovaskuler mortalite anlamlı olarak fazla bulunmuştur (35). Bu sebeple son yıllarda VKİ >35 olan alıcı ve verici adaylarına kilo kaybı sonrası transplant önerilmektedir. 300000 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, obezite

SDBY için ve diyalize başlama için artmış risk bulunmuş. VKİ 30-35 arası olanlarda risk 3,57 kat, 35-40 arası olanlarda 6,1 kat, 40'ın üzerinde olanlarda 7,07 kat artmış olarak bulunmuş (17).

Obez hastalarda kilo kaybının renal fonksiyonlar üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 22 obez hastada 4 haftalık diyetle 6,2 kg kilo kaybı olmuş, visseral ve subkutan yağ doku azalmış, serum kreatinin, BUN ve üriner protein atılımı da anlamlı olarak azalmıştır (36). 24 ve 30 obez hastayı içeren iki ayrı çalışmada da diyet ile sağlanan kilo kaybından sonra kontrol grubuna göre proteinürinin azaldığı görülmüş (37,38).

5. Diğer etkileri

Obezitenin renal hücreli karsinom ve nefrolitiazis riskini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (39,40). Aynı zamanda KBY etyolojisinde ilk 2 sırada yer alan DM ve HT için de obezite risk faktörüdür. Obezitenin renal etkileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4. Obezitenin renal sistem üzerine etkileri

Hemodinamik	-Effektif plazma volumünde artma -GFR'de artma -Albuminüri
Yapısal	-Böbrek ağırlığında artma -Glomerüler yüzeyde artma -Mezenşial genişleme -Podosit hasarı
Patolojik	-Glomerüloskleroz -Glomerülomegali -Glomerülopati
KBY	-KBY risk artışı -Progresyonda artma -Proteinüride artma
SDBY	-İnsidans-prevelansta artma -Renal transplant hastalarında greft kaybı riski artışı -Hemodiyalizde survey avantajı
Diğer	-Renal hücreli karsinom -Nefrolitiazis

2.3. KBY’de inflamasyon

KBY, rekurren ve kronik inflamasyonun olduğu bir süreçtir. İnflamasyon KBY hastalarında ateroskleroz, kardiyovaskuler hastalıklar, epoetin tedavisine dirençli anemi, malnutrisyon sendromu gibi birçok faktörde rol oynamaktadır (41).

KBY de inflamasyonun pek çok sebebi vardır:

1. Proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma:

Renal klirens azaldıkça inflamatuvar sitokinlerin yarı ömrü uzar. Örneğın IL-1 ve TNF-alfa’nın yarı ömrü uzamıştır (42).

2. Volüm yükü ve endotoksemi:

Renal yetmezlikte oluşan vaskuler konjesyon gastrointestinal sistemin permeabilitesini arttırır ve dolaşıma daha fazla bakteri ve lipopolisakkarit geçer. Bunlarda monosit ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırır(43).

3. Oksidatif ve karbonil stres:

KBY’de serbest radikal oluşumunda artma ve düşük antioksidan seviyeleri oksidatif stresi arttırır. Bu da sitokin salınımını provake eder (44). Ayrıca karbonil stres sonucu oluşan ileri glikasyon ürünleri inflamasyonu tetikler (45).

4. Azalmış antioksidanlar: Antioksidan seviyeleri (C vitamini gibi) KBY hastalarında KBY olmayanlara göre daha düşüktür (46).

5. Komorbid durumlar: eşlik eden komorbid hastalıklar, hiperkatabolik durum, sık enfeksiyon inflamasyonu tetikler.

2.3.1. KBY de inflamatuvar markerlar:

KBY ile ilişkisi saptanmış çok sayıda inflamatuvar marker mevcuttur (Tablo 5).

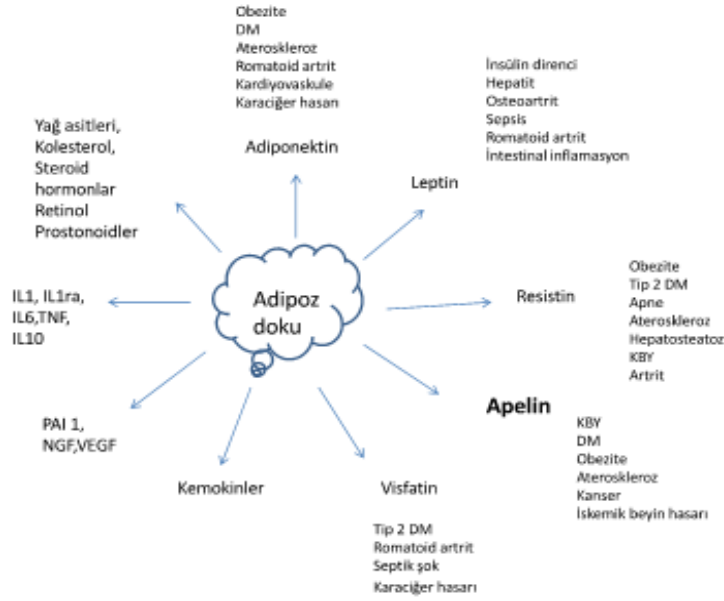
Tablo 5. KBY’de inflamatuvar markerler

Pentraksinler	CRP, PTX-3, serum amiloid P, nöronol pentraksinler
Antiinflamatuvar sitokinler	IL-4, IL-10, TGF B, IL-1RA
Proinflamatuvar sitokinler	IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF alfa, IFN gama, IL-1B
Adipokinler	Adiponektin, Leptin, Visfatin, Resistin, CD163, Apelin
Koagulasyon markerleri	Fibrinojen, tPA, PAI-1, D dimer, Vwf ve FVII
Adezyon molekülleri	ICAM, VCAM, E selectin
Negatif akut faz reaktanları	Albumin, Transferrin, demir, ferritin
İnflamatuvar lipoproteinler	HDL, okside LDL
Proinflamatuvar transkripsiyon faktörleri	AP-1, NF-κB
İnflamatuvar enzimler	MPO, MMP-9
Diğerleri	Ferritin, SAA, WBC, Platelet, nötrofil, ESR

KBY de inflamatuvar marker gruplarından biri de adipokin ve ilişkili bileşiklerdir.

2.4. Adipokinler

Leptin geni 1994 yılında bulunduğundan sonra, beyaz yağ dokunun önemli bir endokrin organ olduğu fark edilmiştir. Sonrasında beyaz yağ dokunun pek çok faktör salgıladığı bulunmuş ve bunlar ‘adipokin ‘ olarak adlandırılmıştır. Yapısal ve fonksiyonel olarak çok çeşitli adipokin vardır. Bunlar klasik sitokinler (TNF-alfa ve IL-6), kemokinler (MCP-1), alternatif kompleman sistemi proteinleri (PAI-1), kan basıncını düzenlenmesinde (anjiotensinojen), lipid metabolizmasında (kolesteril ester transfer protein, RBP), glukoz hemoztaından (adiponektin) ve anjiogenezde (VEGF) rol alan faktörlerdir (47).



Şekil 1. Adipokinler

İnflamasyon ile ilgili pek çok sitokin vardır. Bunlar TNF alfa, TGF beta, IL1B, IL6, IL8, IL10, MCP-1, MIF, SAA, haptoglobin, PAI-1, VEGF, adiponektindir. Bu sitokinlerden obezite ile de bağlantısı olan IL6, TNF alfa, PAI-1, haptoglobin, leptin ve adiponektindir. Obezitede bu markerlerden adiponektin hariç hepsi artar. Adiponektin antiinflamatuvar etkiye sahiptir. İnflamasyon obezite gelişiminde önemli olduğundan, son zamanlarda obezite 'düşük dereceli kronik inflamasyon' olarak kabul edilmektedir (48).

Adipoz dokudan salınan bazı önemli adipokinler:

1. Leptin:
2. TNF alfa:
3. IL6:
4. Resistin:
5. Ghrelin:
6. Visfatin:

7. Adiponektin:

8. Obestatin:

9. TGF-B:

10. IL1B:

11. Apelin

2.4.1. Apelin nedir?

Apelin, öncelikle beyaz yağ dokudan salgılanan bir adipositokindir. İlk olarak 1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından sığır midesinden izole edilmiştir (49). Beyin, plasenta, akciğer, kalp ve böbrekler, ayrıca damarlardan koroner arterler, safen ven, böbrek, adrenal gland damarlarından salınır. Apelin geni ise hipotalamus, atrium ve endotelden eksprese edilir. Apelin, 77 aminoasitlik preproapelin olarak salınır, daha sonra proteazlar aracılığı ile parçalara ayrılır ve aminoasit sayısına göre apelin 13, apelin 17 ve apelin 36 olarak isimlendirilir (50). Tek bir APJ reseptörüne farklı affinitelerle bağlanarak etki gösterirler. APJ reseptörü ilk olarak 1993 yılında bulunmuştur ve anjiotensin 2 tip 1 tip 1 reseptörüne benzerliğinden dolayı AGTRL1 olarak adlandırılmıştır. APJ reseptörünün ekspresyonu, kalp, damarlar, endotelyum, atrium ve santral sinir sistemi tarafından yapılır (51).

Apelin/APJ kompleksinin vücutta pek çok sistem üzerinde etkisi gösterilmiştir. Bu sistemler, kardiyovaskuler sistem, anjiyogenez, sıvı ve enerji homeostazisi ve nöroendokrin sistemdir.

2.4.1.1. Apelinin kardiyovaskuler etkileri

Apelinin hem santral hem periferik kardiyovaskuler etkileri vardır. Vaskuler tonus üzerine farklı etkileri mevcuttur. Hem pressor hem depressor etkileri bulunur. Apelinin periferik olarak verildiği ratlarda MAP düşerken, santral olarak verilmesiyle MAP ve nabız sayısı artmış olarak bulunmuştur (52,53). Vaskuler yatak dışında kardiak da önemli etkileri mevcuttur. Ratlarda kardiyak hipertrofiye neden olmaksızın, afterload ve preloadı artırır ve

pozitif inotropik etki gösterir. (54). Yine apelin knock out farelerde kardiyak malformasyon geliştiği gözlenmiştir(55).

Apelinin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde (vasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, iske mi) rolünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. İnsan koroner arterinde ateroskleroz ile apelin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (56). Kalp yetmezliği erken evrelerde apelin artarken, ileri evrelerde azalmakta veya stabil kalmaktadır (57). Kardiyak iske mi ile birlikte apelin seviyeleri artmaktadır. Başka bir çalışmada da infarktüs sonrası apelin verilmesiyle infarkt alanının küçüldüğü saptanmıştır (58,59).

2.4.1.2. Apelinin anjiyogenezdeki rolü

Anjiyogenez için apelin gereklidir. Kurbağa kalbi ve sıçan kan damarlarının oluşumunda önemli olduğu bulunmuştur. Hipoksinin indüklediği retinal anjiyogenez ve retinanın neovaskularizasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir (60). Tümör anjiyogenezinde de rolü vardır. Beyin tümörlerinde apelin ve reseptörünün arttığı gösterilmiştir. Karaciğer, splanknik neovaskularizasyonda etkilidir. Apelinin damar rejenerasyonu ve endotel proliferasyonunda terapötik etkisi olabileceği tahmin edilmektedir. (61).

2.4.1.3. Apelinin sıvı hemostazındaki rolü

Apelin ve reseptörü beyinde özellikle supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda ve nörosekretuar magnoselüler nöronlarda AVP ile kolokalizdir. Bu da osmotik ve volüm durumundaki değişikliklere gösterilen yanıtta AVP ve apelin arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (51).

Apelinin susuzluk ve su içme davranışı ile ilgili çeşitli etkileri bulunmuştur. Su replasmanı yapılan ratlarda, IV ve IP apelin verilmesiyle, su alımında artma, bazı çalışmalarda ise apelin enjeksiyonu ile su alımında azalma gözlenmiş veya etkisi olmadığı görülmüştür (62, 63, 64). Ayrıca deneysel çalışmalarda apelinin AVP'nin sistemik sekresyonunu ve AVP nöronlarının elektriksel aktivitesini azalttığı görülmüştür. Bu da uygunsuz ADH sendromunda kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (65).

2.4.1.4. Apelinin metabolik etkileri

Apelin ve apelin reseptörü APJmRNA, insan, fare ve rat adipoz dokusunda mevcuttur (66). Obezite ile birlikte yağ doku ve plazmada miktarı artar. İnsan ve farelerde apelin, hiperinsülinemi ilişkili obezite hastalarında artar. Obezite veya yağlı gıda ile beslenme değil, hiperinsülinemi apelin artışı ile ilişkili görünmektedir. İn vitro olarak insülinin adipoz dokuda apelinini arttırdığı gösterilmiştir. Yine beta hücrelerine toksik etki ile insülini azaltılan farelerde apelin mRNA düzeyinin azaldığı görülmüş (67). Açlıkla apelin düzeylerinin azaldığı ve yemek yeme ile de düzeylerinin arttığı görülmüş. DM'in indüklediği pankreas hücre harabiyetini azalttığı gösterilmiştir (68).

Apelinin metabolik sendrom üzerinde pozitif etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Apelin KO farelerde insülin sensitivitesinde azalma, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi geliştiği gözlenmiştir (69). Apelinin periferik olarak verilmesi, kas ve yağ dokuya glukoz geçişini artırarak pik plazma glukozunu azaltır. Apelin verilen farelerde insülin duyarlılığının 4 hafta süreyle arttığı ve apelinin bu etkisine direnç gelişmediği gözlenmiştir. Ayrıca apelin gıda alımından bağımsız olarak yağ dokuyu azaltır (70).

2.4.1.5. Apelin ve DM

Apelin tip 2 DM'in patogenezi ile ilişkilidir. İnsülin direnci olan, tip 2 DM ve morbid obez hastalarda apelin düzeyi artmış olarak bulunmuştur. Bu muhtemelen insülin resistansını azaltmada apelinin kompensatuvar etkisine bağlıdır (71). Yeni tanı DM olanlarda ise apelin düzeyi azalmış olarak bulunmuştur. HbA1C ile arasında pozitif korelasyon olduğu da gösterilmiştir (72). Son zamanlardaki bu çalışmalarla apelin enjeksiyonlarının DM tedavisinde kullanılabilirliği tartışma konusu olmuştur.

2.4.1.6. Apelin ve obezite

Obez kişilerde apelin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda obezlerde kilo kaybı, diyet ve bariyatrik cerrahi ile apelin düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. VKİ ile apelin düzeyi arasında pozitif korelasyon insan çalışmalarında gösterilmiştir. Apelin ve reseptörü, hipotalamusta yaygın olarak dağılım gösterdiğinden

muhtemelen yeme davranışı ile apelin arasında da ilişki mevcuttur, bu nedenle apelin ile obezite arasındaki ilişkiyi sadece hiperinsülinemi ile açıklamak yetersizdir (73,74).

2.5. Apelin ve böbrek

İlk olarak 1993 yılında bulunan apelin reseptörü APJ, anjiyotensin II tip 1 reseptörü ile büyük oranda benzerlik gösterir. Hem apelin hem de reseptörü APJ'nin bir çok dokuda olduğu gibi böbrekte de dağılım gösterdiği bulunmuştur (75). Preproapelin, santral sinir sistemi ve plasentada bol miktarda bulunurken, böbrek, kalp, akciğer ve memeli glandlarında orta düzeyde bulunur (76). Apelin reseptörü APJ'nin, rat ve insan böbreğinden eksprese edildiği gösterilmiştir. APJ reseptör ekspresyonu, dış medullanın iç kısmında vasa rekta boyunca en fazla, daha az olarak dış medulla dış kısmında ve kortekste bulunmuştur (77). Renal zonda ve nefron boyunca APJ reseptör, PCR ile tespit edilmiştir. Fare modelinde, unilateral olarak ureteral obstrüksiyona bağlı oluşturulmuş fibrozisle apelin ve APJ-mRNA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (78). Adriamisin ile indüklenmiş nefrotik sendromu olan ratlarda glomerüler bazal membran boyunca apelin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (79). Diyabetik nefropati oluşturulmuş farelerde apelin verilmesi ile, glomerülde ve böbrek kan damarlarında APJ reseptörünün düzeyinde azalma gözlenmiştir (80).

APJ reseptörü ve AT-1 reseptörü, yüksek oranda benzer olmasına rağmen, Anjiyotensin 2, APJ reseptörüne bağlanmaz, apelin de AT-1 reseptörüne bağlanmaz. Anjiyotensin 2'nin indüklediği vazokonstrüksiyonun apelin ile azaldığı gözlenmiştir. Bu etki muhtemelen, nitrik oksit düzeyini artırarak oluşmaktadır. Çünkü nitrik oksit sentazın inhibe edilmesi ile bu vazodilatör etkinin azaldığı gözlenmiştir (81).

Farelerde, kalp yetmezliği ile apelin ve APJ reseptörünün azaldığı gözlenmiştir. Bu ratlar, ARB, beta blokör ve MMP inhibitörleri ile tedavi edildiğinde, fonksiyonel düzelme üç grupta da olmasına rağmen, apelin ve APJ reseptörü düzeyinin sadece ARB grubunda arttığı gözlenmiştir. Anjiyotensin 2 infüze edilen ratlarda da apelin düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Apelinin kardiyovasküler fibrozis üzerinde de azaltıcı yönde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (82,83).

Apelin- APJ sisteminin su hemostazında santral rolünün yanında, böbrek üzerinde de direkt etkisi vardır. Apelin 17 injeksiyonu ile ratlarda renal vazopressin 2 reseptörünün inhibe olduğu, diürezin arttığı gözlemlenmiştir. Apelin 17 verilmesi ile ayrıca anjiotensin II ile indüklenen kalsiyum artışına bağlı vazokonstriksiyonun engellendiği görülmüştür (77).

Apelin-APJ sisteminin doku fibrozisinde ve progresyonunda olan etkisi karaciğer fibrozisinde gösterilmişken, kalp ve böbrek fibrozisinde de anjiotensin 2'ye karşı etki olarak fibrozisi azalttığı gözlenmiştir (84,85). Tek üreteri bağlanmış ve bu şekilde renal fibrozis oluşturulmuş olan farelerde, apelin-APJ sisteminin ARB'lerin fibrozisi azaltıcı etkisini arttırdığı ve üreterin bağlı olduğu tarafta düzeyinin arttığı bulunmuş. APJ reseptörünün antagonistinin verilmesinin ise ARB'lerin tüm antifibrotik etkisini azalttığı gözlemlenmiştir Bu sonuçlar apelinin fibrozisi azaltmada, RAAS inhibitörleri gibi bir seçenek olabileceği umudunu doğurmuştur (78,86).

Fibrozisi azaltıcı etkisinin yanında, iskemi/ reperfüzyon hasarı oluşturulmuş farelerde, apelin 13 verilmesi ile glomerüler filtrasyonun arttığı, üre ve kreatinin düzeylerinin ise azaldığı gözlenmiştir (87).

Yine diyabetik nefropati oluşturulmuş farelerde apelin 13 verilmesi ile 14 haftada, kan şekeri, vücut ağırlığı ve kan basıncında değişiklik olmaksızın albuminüride azalma gözlenmiş. Bu etki anjiotensin-2 AT1 reseptörü üzerinden değil, antioksidan molekülleri arttırması dolayısı ile oluşmuş. Ayrıca yapılan renal biyopside podosit kaybında azalma olmadığı gözlenmiş ve apelinin etkisinin proksimal tübülde albümin reabsorbsiyonunu arttırarak etki ettiği gözlemlenmiş (88).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğinde prediyaliz KBY tanısı ile takip edilen, evre 2, evre 3, evre 4 ve henüz diyalize girmeyen evre 5 KBY'li 144 hasta dahil edildi. Renal transplantasyon olmuş, periton diyalizi yapan veya hemodiyalize giren hastalar çalışmaya alınmadı. 1 yıl sonra hastaların bir kısmı diyalize başladıkları için veya takibimizden çıktıkları için çalışma dışı kaldı. Çalışma 99 hasta ile tamamlandı. Hastalara ait demografik veriler hastane kayıt sistemindeki hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalardan rutin kontrolleri sırasında kan alınırken, yazılı onayları alınarak toplam 6cc daha kan alındı. Kanlar dakikada 5000 devir ile 3 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak -80 C'de saklandı. Bu örneklerden sadece çalışmanın başlangıcında, serum apelin 13 (USCN Life Science Inc.) düzeyleri ELISA (enzyme-linked immuneabsorbent assay) yöntemiyle ve otomatik ELISA mikroplate okuyucu (Thermo Scientific, Finland) ve Skanlt for Multiscan FC 2.5.1 komputer programı kullanılarak pg/ml birimi ile Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi ÜSKİM laboratuvarında çalışıldı. Sensitivitesi 37.2 pg/ml ve tespit aralığı 98.8-8000 pg/ml idi. Hastaların fizik muayene sırasında tansiyon arteriyel değerleri ölçülerek kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri kg/m² olarak hesaplandı. 1 yıl sonraki kontrol sırasında ölçülen kreatinin değerleri kaydedildi. VKİ'ne göre hastalar 18-25 arası, 25-30 arası ve >30 kg/m² olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Başlangıç ve 1 yıl sonraki kreatinin değerlerine göre GFR hesaplaması, <http://touchcalc.com/gfr> sitesinden CKD EPI ve MDRD formülüne göre hesaplandı. GFR kaybına göre hastalar 5 ml/dk ve üstünde ve 5 ml/dk'nın altında GFR kaybı olanlar olarak ikiye ayrıldı.

GFR kaybı ile yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, RAAS inhibitörü kullanımı, proteinüri, cinsiyet, ürik asit, hemoglobin düzeyi, KBY süresi ve etyolojisi arasındaki ilişki değerlendirildi. VKİ ile apelin 13 düzeyi arasındaki ilişki, VKİ ile GFR kaybı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Apelin 13 düzeyleri ile cinsiyet, yaş, KBY süresi, ortalama arteriyel basınç, VKİ, albumin düzeyi arasındaki ilişkiye de bakıldı. DM, HT, KAH olanlarla olmayanlarda, RAAS inhibitör alanlarla almayanlar arasında apelin 13 düzeyleri açısından fark olup

olmadığı değerlendirildi. Ayrıca çalışmanın başlangıcında baktığımız apelin 13 düzeyleri ile 1 yıllık GFR kaybı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastalardaki proteinüri düzeyi tam idrar tetkiki sonuçlarına göre proteinüri olanlar ve olmayanlar olarak, ayrıca tam idrar tetkikindeki proteinüri düzeyine göre proteinürisi olmayanlar, +1, +2 ve +3 olanlar olarak gruplandırıldı ve apelin düzeyi ile proteinüri arasındaki ilişki değerlendirildi. Apelin düzeyi ile proteinüri arasındaki ilişki ve proteinüri ile VKİ arasındaki ilişki de değerlendirildi.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel etik kurulundan 15.03.2013 tarihinde 537 karar numarasıyla etik kurul onayı alındı.

3.1. İstatistiksel analiz

Çalışmanın sonuçları bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (Statistical Package For The Social Sciences) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin ortalama, ortanca, min-max ve standart sapmaları hesaplandı. Grup ortalamalarının değerlendirilmesinde independent sample T test, ikiden fazla grup ortalamasının değerlendirildiği parametrelerde oneway Anova, yüzdelerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Korelasyon değerlendirmesinde r değeri 0-0.25 zayıf, 0.26-0.50 orta, 0.51-0.75 iyi, 0.76-1.0 çok iyi korelasyon olarak değerlendirildi.

ÇALIŞMA DİZAYNI

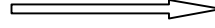
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji
Polikliniğinde takip edilen 144 prediyaliz
KBY hastası



-144 hastanın kreatinin, hgb, tam idrar tetkiki,
LDL düzeyleri, ürik asit, albumin, spot idrar
protein/kreatinin düzeyleri, CKDEPI ve
MDRD ile kreatinin klirensleri

-Apelin 13 düzeyleri

-VKİ ve MAP hesaplandı



- 45 hasta renal
replasman
tedavisi olduğu
veya takipten
çıktığı için çalışma
dışı bırakıldı

-Bir yılın sonunda kalan 99 hastanın
kreatinin düzeyleri, CKD EPI ve
MDRD ile kreatinin klirensleri ve 1 yıl
sonunda GFR kayıpları hesaplandı.

-Başlangıç apelin 13 düzeyleri ile
karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

KSÜ Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğinde prediyaliz KBY tanısı ile takip edilen 144 hasta çalışmaya alındı. 1 yılın sonunda hastaların bir kısmı diyalize başladığından veya renal transplantasyon yapıldığı için, bir kısmı da takipten çıktığı için 99 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların 55'i (%55,6) erkek, 44'ü (%44,4) kadın idi. Yaş ortalaması $56,4 \pm 15,1$ yıl idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $28 \pm 4,9$ kg/m² bulundu. Ortalama arteriyel basınç (MAP) $96,7 \pm 12,7$ mmHg idi. Ortalama KBY süresi $31,8 \pm 36,2$ ay olarak bulundu. Başlangıçtaki kreatinin ortalamaları $2,94 \pm 1,34$ mg/dl, 1 yıl sonundaki kreatinin ortalamaları ise $3,88 \pm 2,5$ mg/dl idi. Albumin değeri ortalamaları $4,14 \pm 0,34$ mg/dl, CRP ortalamaları $9 \pm 12,9$ mg/l, ürik asit ortalama $7,4 \pm 1,86$ mg/dl, LDL $100,9 \pm 33$ mg/dl, trigliserid $163,6 \pm 86,6$ mg/dl, hemoglobin ortalama $11,8+1,9$ g/dl idi. Hastaların başlangıç GFR değerleri CKD EPI formülü ile ortalama $25,2 \pm 12,9$ ml/dk, MDRD ile $26,1 \pm 12,7$ ml/dk iken, 1 yılın sonunda CKD EPI ile $22,1 \pm 14,1$ ml/dk, MDRD ile $21,6 \pm 15,3$ ml/dk bulundu. Hastalara ait demografik veriler tablo 6'da gösterilmiştir

Tablo 6. Hastalara ait demografik ve laboratuvar verileri

Cinsiyet	55 (%55,6) erkek, 44 (%44,4) kadın
Yaş	$56,4 \pm 15,1$ yıl
VKİ	$28 \pm 4,9$ kg/m ²
MAP	$96,7 \pm 12,7$ mmHg
Başlangıç kreatinin	$2,94 \pm 1,34$ mg/dl
1 yıl sonraki kreatinin	$3,88 \pm 2,5$ mg/dl
Başlangıç GFR(CKD EPI formülü/MDRD)	$25,2 \pm 12,9$ ml/dk / $26,1 \pm 12,7$ ml/dk
1 yıl sonraki GFR	$22,1 \pm 14,1$ ml/dk / $21,6 \pm 15,3$ ml/dk
Albumin	$4,14 \pm 0,34$ mg/dl
CRP	$9 \pm 12,9$ mg/l
Ürik asit	$7,4 \pm 1,86$ mg/dl
Hemoglobin	$11,8+1,9$ g/dl
LDL	$100,9 \pm 33$ mg/dl

4.2. Apelin 13 düzeyleri ile diğer markerler arasındaki ilişki

Hastalar VKİ'ne göre 3 gruba ayrıldı. VKİ 18-25 arası olan hasta sayısı 28, 25-30 arası 34, >30 olan 37 idi. VKİ gruplarına göre apelin 13 düzeyine bakıldığında 18-25 arası olanlarda apelin 13, 2406±2113, 25-30 arası olanlarda apelin 13 ortalama 2362±1822, >30 olan hastalarda ise 2194±1804 pg/ml idi. VKİ'ne göre hastalarda apelin düzeyi arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,4). Apelin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı korelasyon yoktu (p:0,88). (Tablo 7)

Tablo 7. VKİ'ye göre apelin 13 düzeyleri

VKİ(kg/m ²)	18-25 (n:33)	25-30 (n:45)	>30 (n:39)	p değeri
Apelin 13 (pg/ml)	2406±2113	2362 ± 1822	2194 ± 1804	0,88

Hastaların 28'inde DM vardı, 71 hastada DM yoktu. DM olanlarla olmayanlar arasında apelin düzeyleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. DM olanlarda apelin 13 düzeyi 2681 ± 2207 pg/ml, DM olmayanlarda apelin 13 düzeyi 2166 ± 1689 pg/ml idi. DM olanlarda apelin düzeyi daha yüksekti fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p:0,21).

Hastaların 84'ünde hipertansiyon varken, 15'i hipertansif değildi. Hipertansiyonu olanlarda apelin 13 düzeyi 2316 ± 1845 pg/ml, hipertansiyonu olmayanlarda 2290 ± 1963 pg/ml idi. Arada istatistiki olarak anlamlı fark yoktu(p:0,88).

Koroner arter hastalığı tanısı ile kardiyolojide takip edilen hasta sayısı 24, olmayan ise 75 idi. Koroner arter hastalığı olanlarda apelin 13 düzeyi 2378 ± 1809 pg/ml, koroner arter hastalığı olmayanlarda 2291 ± 1871 pg/ml idi. Her iki grup arasında apelin 13 düzeyleri benzerdi (p:0,84).

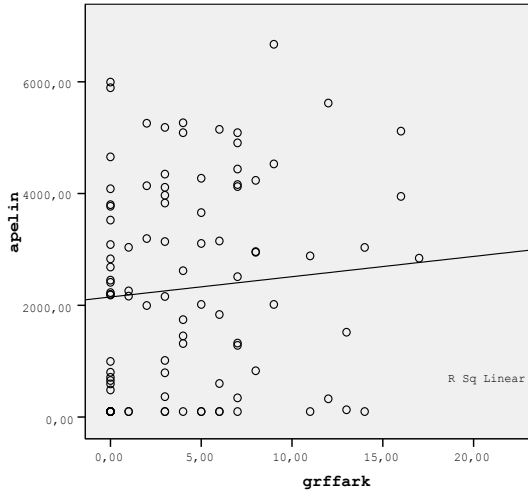
Hastalar 1 yıllık GFR kayıplarına göre ikiye ayrıldı. GFR kaybı 5 ml/dk'dan az olan 58 hasta, GFR kaybı 5 ml/dk ve fazla olan 41 hasta vardı GFR kaybı 5 ml/dk'dan az olanlarda apelin 13 ortalaması 2169 ±1807ml/dk idi. GFR kaybı 5 ml/dk ve fazla olanların

ise 2513 ± 1920 ml/dk idi. GFR kaybına göre ayrılan iki grupta apelin 13 düzeyleri açısından fark yoktu ($p:0,36$) (Tablo 8).

Tablo 8. GFR kaybı ile apelin 13 düzeyleri arasındaki ilişki

Apelin 13 düzeyi (pg/ml)		p değeri
GFR kaybı (ml/dk)	<5 ≥ 5	
	2169 ± 1807 2513 ± 1920	0,36

Hastaların 1 yıllık ortalama GFR kaybı ortalaması $4,5 \pm 4,8$ ml/dk idi. GFR kaybı ile apelin 13 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p:0,35$)(Şekil 2).



Şekil 2. GFR kaybı ile apelin 13 arasındaki korelasyon

RAAS inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında apelin 13 düzeyi karşılaştırıldı. RAAS inhibitörü kullanan 29 hastada apelin 13 düzeyi ortalaması 2110 ± 1849 pg/ml, kullanmayan 70 hastada ise 2395 ± 1819 pg/ml idi. İki grup arasında apelin 13 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p:0,5$).

Apelin 13 düzeyinin cinsiyete göre fark gösterip göstermediğine bakıldı. Erkek hastalarda 2180 ± 1875 pg/ml iken, kadınlarda 2476 ± 1833 pg/ml idi. Apelin 13 düzeyleri her iki cinsiyet arasında anlamlı fark göstermedi (p:0,43).

Apelin 13 ile yaş ve KBY süresi arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Yaş (p:0,16) ve KBY süresi (p:0,49) arasında anlamlı korelasyon yoktu. Apelin 13 düzeyi ile hastaların sodyum (p:0,04) ve potasyum (p:0,01) arasında pozitif korelasyon vardı. Apelin 13 düzeyi ile diğer markerler arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Apelin 13 düzeyi ile diğer markerler arasındaki ilişki

		Apelin 13 düzeyi (pg/ml)		p değeri
		(+)	(--)	
DM		2681 ± 2207	2166 ± 1689	0,21
HT		2316 ± 1845	2290 ± 1963	0,88
KAH		2378 ± 1809	2307 ± 1861	0,84
RAAS	inh.	2110 ± 1849	2395 ± 1819	0,5
Kullanımı				
Cinsiyet		(erkek)	(kadın)	0,43
		2180 ± 1875	2476 ± 1833	

4.3. Proteinüri ile diğer markerler arasındaki ilişki:

Hastalar proteinürilerine göre olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı. 69 hastanın proteinürisi vardı, 30 hastanın ise proteinürisi yoktu. Proteinürisi olan hastalarda ortalama apelin 13 düzeyi 2437 ± 1869 pg/ml, proteinürisi olmayan hastalarda ise ortalama 2023 ± 1813 pg/ml idi. İki grup arasında apelin 13 düzeyleri açısından fark yoktu (p:0,85). Hastalar ayrıca proteinüri düzeylerine göre gruplara ayrıldı ve proteinüri miktarı ile apelin 13 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Aralarında anlamlı bir korelasyon yoktu (p:0,15).

VKİ ile proteinüri arasındaki ilişki değerlendirildi. VKİ ile proteinüri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,11).

Proteinürisi olmayanlarda ortalama GFR kaybı 3,5 ml/dk iken, proteinürisi +3 olanlarda ortalama 6 ml/dk idi. Proteinürisi olanlarda GFR kaybı daha belirgin olmasına rağmen bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,05).

GFR kaybı 5 ml/dk'dan az olan hastaların %60'ında proteinüri varken, 5 ml/dk ve daha fazla GFR kaybı olan hastaların %78'inde proteinüri vardı. GFR kaybı 5 ml/dk ve daha fazla olanlarda proteüirili hasta sayısı anlamlı olarak daha fazla idi (p:0,005).

4.4. GFR kaybı ile diğer markerler arasındaki ilişki:

GFR kaybı 0-5 ml/dk ve 5 ml/dk'dan fazla olan hastalar diğer parametreler açısından da karşılaştırıldı. GFR kaybı 0-5 ml/dk olan hastalarda ürik asit ortalama $7,51 \pm 1,88$ mg/dl iken, 5 ml/dk ve daha fazla olan hastalarda $7,45 \pm$ mg/dl idi. Ürik asit düzeyleri iki grup arasında istatistik olarak benzer idi (p:0,86).

GFR kaybı 0-5 ml/dk olan hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi $12,2 \pm 1,67$ g/dl, 5 ml/dk ve daha fazla olan hastalarda $11,8 \pm 2,1$ gr/dl idi. Hemoglobin düzeyleri iki grup arasında benzerdi (p:0,31).

GFR kaybı 0-5 ml/dk olan hastalarda KBY süresi $35,6 \pm 44$ ay, 5 ml/dk ve daha fazla olan hastalarda $26,6 \pm$ ay idi. KBY süresi iki grup arasında farklı değildi (p:0,22).

GFR kaybı 0-5 ml/dk olan hastalarda ortalama yaş $57,8 \pm 14,4$ yıl, 5 ml/dk ve daha fazla olan hastalarda $54,3 \pm 15,6$ yıl idi. Yaş ortalamaları iki GFR grubu arasında istatistiksel olarak benzerdi (p:0,25).

Erkek hastalarda GFR kaybı ortalama $4,6 \pm 4,7$ ml/dk, kadınlarda $4,3 \pm 4,9$ ml/dk idi. İki grup arasında GFR kaybı benzerdi (p:0,76).

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda GFR kaybı açısından değerlendirildi. Hipertansiyonu olan hastalarda (n:84) GFR kaybı ortalama $4,1 \pm 4,2$ ml/dk, hipertansiyonu

olmayanlarda (n:15) GFR kaybı ortalama $6,5 \pm 7,1$ ml/dk idi. İstatistiki olarak arada anlamlı fark yoktu (p:0,07)

VKİ düzeyleri ile GFR kaybı değerlendirildi. GFR kaybı 18-25 kg/m² ortalama GFR kaybı $4,9 \pm 4,1$ ml/dk, 25-30 kg/m² arası olanlarda $4,9 \pm 4,9$ ml/dk, VKİ 30 kg/m²'nin üstünde olanlarda ise $3,8 \pm 5,2$ ml/dk idi. VKİ'ye göre GFR kayıpları açısından anlamlı fark bulunamadı(p:0,54).

DM olanlarda (n:28) GFR kaybı ortalama $4,3 \pm 4,1$ ml/dk, DM olmayanlarda (n:71) ise $4,5 \pm 5$ ml/dk idi. DM olan ve olmayanlarda GFR kaybı benzerdi (p:0,81).

KAH olan hastalarda (n:24) ortalama GFR kaybı $3 \pm 2,77$ ml/dk, olmayanlarda (n:75) $4,4 \pm 4,9$ ml/dk idi. KAH olanlarla olmayanlar arasında GFR kaybı açısından fark yoktu(p:0,2).

RAAS inhibitörü alanlarda (n:29) GFR kaybı $3,3 \pm 3,8$ ml/dk, olmayanlarda ise (n:70) $4,9 \pm 5,1$ ml/dk idi. RAAS inhibitörü alanlarda GFR kaybı daha az olmasına rağmen, iki grup arasında GFR kaybı açısından anlamlı fark yoktu (p:0,09).

GFR kaybı ile diğer markerler arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. GFR kaybı ile diğer markerler arasındaki ilişki

		GFR kaybı ortalama	p değeri
		(ml/dk/yıl)	
Cinsiyet	E	4,6±4,7	0,76
	K	4,3±4,9	
Hipertansiyon (+)		4,1±4,2	0,07
	(-)	6,5±7,1	
DM	(+)	4,3±4,1	0,81
	(-)	4,5 ±5	
VKİ	18-25	4,9±4,1	0,54
	25-30	4,9±4,9	
	>30	3,8±5,2	
KAH	(+)	3±2,77	0,20
	(-)	4,4±4,9	
RAAS inh.	(+)	3,3±3,8	0,09
	(-)	4,9±5,1	

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR:

KBY'nin son 20-30 yıldır insidansı artmaktadır. Dolayısıyla, maliyet, SDBY olan hasta sayısı, kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm oranı da artmaktadır. KBY hastalarında, diyaliz öncesi dönemde hastalık progresyonunda etkili çok sayıda faktör vardır. Bu faktörler genelde KBY'ye sebep olan primer hastalıktan ziyade, sekonder faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerden biri obezitedir. Obez hastalarda renal yetmezlik prevelansı üzerine çalışmalar olduğu gibi, mevcut renal hastalığın progresyonu üzerinde etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 320.000 hastayı içeren 20 yıllık bir çalışmada obezlerde hastalığın daha hızlı progresyon gösterdiği bulunmuştur (17). Biz çalışmamızda VKİ ile 1 yıllık GFR kaybı arasında anlamlı ilişki bulamadık. Takip süremizin 1 yıl olması bu sonuca yol açmış olabilir. Obezitenin kreatinin klirensi üzerine etkisini görmek için belki daha uzun süre hastaları takip etmemiz gerekirdi. Ayrıca biz obezite değerlendirmesinde VKİ'yi kullandık ancak biliyoruz ki VKİ, visseral obezite ile korelasyonu olsa da kas kitlesi ve yağ dağılımı hakkında her zaman doğru korelasyon göstermeyebilir.

Toplam 54 hastayı içeren bir çalışmada 32 hasta diyet, egzersiz ve orlistat alırken, 22 hasta standart takibe devam etmiş. Kontrol grubu GFR 38 ml/dk, müdahale grubu 44 ml/dk imiş. 1 yılın sonunda proteinüri müdahale grubunda önemli oranda azalırken, kontrol grubunda azalmamış. GFR kaybı açısından bakıldığında ise, müdahale grubunda GFR anlamlı olarak daha fazla düşmüş (44 ml/dk'dan 35 ml/dk'ya) (93). Orlistat, diyetle alınan yağ emilimini azaltarak etki eder. Bu grupta hiperoksalürinin GFR'de azalmaya yolaçabildiği yorumu yapılmış. Ancak rodentlerde yapılan çalışmalarda orlistatin hiperoksalüriye yol açmadığı bulunmuş. İkinci bir yorum olarak da orlistatin malabsorbsiyona neden olarak GFR'de azalmaya neden olabileceği düşünülmüş.

2012'de Kanada'da Garland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 125 evre 3-5 diyalize prediyaliz hasta dahil edilmiş. Bu hastalarda 1 yıllık GFR kaybı ile VKİ indeksi ve koroner arter kalsifikasyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiş. GFR kaybı >5 ml/dk olanların VKİ'nin daha yüksek, yine bu hastalarda koroner arter kalsifikasyon skoru daha fazla bulunmuş. Yaş, cinsiyet, RAAS inhibitörü kullanımı ile GFR kaybı arasında korelasyon bulunamamış. Hipertansiyon, DM ve albuminüri ile GFR kaybı arasında pozitif

korelasyon bulunmuş (94).Bizim çalışmamızda GFR kaybı ile DM ve HT varlığı arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, GFR fazla olan grupta proteinüri miktarı anlamlı olarak fazla idi.

Praga ve arkadaşlarının çalışmasında, unilateral nefrektomi yapılmış 73 hastadan, 20 yıllık takip sonunda obez olanlarda renal yetmezlik anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (95).

2012'de yayınlanan, Kamimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 98 prediyaliz hasta çalışmaya alınmış. 12 aylık takip sonunda, adiponektin seviyeleri, GFR kaybı , kreatinin ve albuminüri gibi renal parametrelerle korele bulunmamış (96).

Obezite ve GFR kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar bulunmuştur. Biz de çalışmamızda 1 yıllık takip ettiğimiz 117 hastanın VKİ ile GFR kaybı arasında anlamlı fark saptayamadık. Obezitenin hiperfiltrasyon ve fokal segmental glomerüloskleroz yaparak GFR kaybına sebep olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda takip süresi 1 yıldır. Obezitenin GFR kaybı üzerine etkilerini görmek için belki daha uzun süre takip gerekebilir. Ayrıca hastalarda varolan progresyonda etkili diğer komorbid durumlar obez olmayan hastalarda GFR kaybının sebebi olabilir.

Biz ayrıca Kamimura ve Garland ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada olduğu gibi (94, 96), 1 yıllık takip sonunda yaş, cinsiyet ile GFR kaybı arasında korelasyon ve anlamlı fark bulamadık. Bu iki çalışmada ayrıca RAAS inhibitörü kullanımı ile GFR kaybı arasında ilişki bulunamamış. Bizim çalışmamızda ise RAAS inhibitörü kullananlarda GFR kaybı daha az olmasına rağmen (3,3 ml/dk'ya karşılık 4,9 ml/dk) bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p:0,09).

Proteinürinin de KBY progresyonu ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. KBY progresyonunu etkileyen faktörleri inceleyen bir çalışmada ortalama 19 aylık takip sonunda, proteinürisi olanlarda, olmayanlara göre progresyonda anlamlı olarak daha hızlı progresyon görülmüş (97) . RENAAL çalışmasında ise 1513 diyabetik nefropatili hastada SDBY'ne ilerleme riski proteinürisi olan hastalarda 5,2 kat daha fazla bulunmuş (98). Lorenzo ve arkadaşları da 333 hastada yaptıkları çalışmada, DM olsun veya olmasın, proteinürisi olanlarda diyalizsiz yaşam süresini daha az bulmuşlar. Aynı çalışmada, yaş,

hemoglobin, VKİ, ürik asit düzeyi ve DM varlığı ile KBY progresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamış (99).

Biz de çalışmamızda, yaş, hemoglobin, ürik asit düzeyi ve DM varlığı ile GFR kaybı arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Proteinüri ile GFR kaybı arasındaki ilişkiyi çalışmamızda biz de inceledik. Proteinürisi olmayanlarda 1 yılda GFR kaybı ortalama 3,5 ml/dk iken, proteinürisi +3 olanlarda 6 ml/dk olarak, proteinürisi olanlarda GFR kaybı daha belirgin görünüyordu ama bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,05). Bizim çalışmamızda hastalar proteinürisi olanlar ve olmayanlar olarak ve otomatik cihazda reflectance fotometre yöntemi kullanılarak, proteinüri miktarı +1, +2 ve +3 olarak değerlendirildi. Proteinüri miktarını spot idrarda protein/kreatinin oranı olarak veya 24 saatlik idrarda protein olarak çalışmamış olmamız bu sonuçları etkilemiş olabilir.

Apelin, son 20 yıldır bilinen, insan vücudunda santral sinir sisteminde, plasenta, kalp, akciğer ve böbrekte salgılandığı gösterilmiş olan bir adipokindir. Birçok sistemde olduğu gibi, renal sistem üzerinde de apelinin etkileri mevcuttur. Bu etkiler, sıvı hemostazı, angiyotensin II- tip 1 üzerine karşı negatif etki, diyabetik nefropati, renal iskemi-reperfüzyon dengesi olmak üzere etkileri bulunmuştur. Dış medulla iç tabakasında, glomerülde arteriol duvarında, tübüler segmentlerde de reseptörü izole edilmiştir. Farelerle yapılan çalışmalarda tek taraflı üretere ligasyon uygulanması ile o tarafta apelin ve reseptörünün arttığı bulunmuştur. Ayrıca adriamisinle indüklenmiş nefrotik sendrom geliştirilmiş ratlarda apelin düzeyinin arttığı görülmüştür.

Diyabetik nefropati oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışmada, apelin 13 verilmesi ile farelerde kilo ve serum glukoz düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken, glomerüller hipertrofinin azaldığı, albuminürinin 3 ayda anlamlı olarak değişmediği ancak 6 ay apelin 13 enjeksiyonu ile anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca apelin ile ang II AT 1 reseptörünün aktivasyonunda azalma olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle proteinüriyi azaltmada antioksidan sistemi aktive etmesi sebep olarak düşünülmüştür. Böbreklerin patolojik incelenmesinde de podosit sayısında bir değişikliğe sebep olmadığı ama proksimal tübül epitelyum hücreleri üzerinden proteinüriyi azalttığı saptanmıştır (88). Çalışmamız klinik olarak bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır ve biz bu ilişkiyi

çalışmamızda bulamadık. Hasta grubumuzda muhtemelen diyabetik nefropati dışındaki pekçok komorbite ve progresyonuna sebep olan faktör sonucumuzun bu çalışmayla uyumlu olmamasına sebep olmuş olabilir.

Apelinle yapılmış klinik çalışmalardan biri de proksimal ve distal AVF'i olan hastalarda apelin düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmadır. 100 hemodiyaliz hastasında yapılan bu çalışmada, distal AVF olanlarda hem ejeksiyon fraksiyonu, hem de apelin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ancak apelin düzeyi ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (99).

60 diyabetik nefropatiyi içeren bir çalışmada serum apelin 13 düzeyi diyabetik hastalar da daha yüksek bulunmuş. Apelin 13 düzeyi ile albuminüri arasında pozitif korelasyon bulunmuş (100). Ayrıca tip 2 DM'li obez hastalarda apelin düzeyinin yüksek olduğunu ve HbA1C ile korele olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, yeni tanı tip 2 DM hastalarında, apelin düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66,72,101). Çalışmamızda diyabetik olanlarla olmayanlar arasında apelin düzeyleri açısından farklılık saptamadık.

740 hastalık bir çalışmada obez DM olan ve obez DM olmayan hastalarda apelin 13 düzeyi ölçülmüş. Apelin 13 düzeyi DM olanlarda daha yüksek, normoglisemik olanlarda da VKİyüksek olanlarda , zayıf olanlara göre yüksek bulunmuş. 12 haftalık egzersiz, 6 aylık diyet ve bariyatrik cerrahiden 1 yıl sonra apelin düzeylerinin kilo kaybı ile korele olarak azaldığı görülmüş. Ayrıca bu hastalarda VKİ'nden bağımsız olarak insülin sensitivitesinde düzelme görülmüş (102).

Brezilyada 24 hemodiyaliz hastası ile 15 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada apelin 36 düzeyi kontrol grubu ile benzer iken, apelin 12 hemodiyaliz grubunda daha yüksek bulunmuş. Ancak apelin 12 ve 36 ile VKİ, cinsiyet, vücut yağ oranı ve bel kalınlığı, CRP, IL6, LDL arasında herhangi bir korelasyon bulunamamış (103). Biz de çalışmamızda apelin 13 düzeyi ile LDL, CRP arasında korelasyon olmadığını gördük.

Reinehr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 80 obez, 40 normal kilolu çocuk incelenmiş. Her iki grup arasında apelin düzeyi arasında fark bulunamamış ayrıca VKİ,

leptin, HOMA ve diğerkardiyovaskuler risk faktörleri arasında ilişki bulunamamış. Obez çocuklardan 39'u kilo vermiş ve 1 yıl sonunda kilo vermelerine rağmen apelin 13 düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamış (104). Çinde yapılan bir çalışmada ise 44 obez ve 40 normal kilolu çocuk üzerinde yapılan çalışmada, obez kızlarda apelin 12 düzeyi yüksek iken, obez erkeklerde kontrol grubu ile benzer bulunmuş. Yine apelin düzeyi ile yaş ve VKİ arasında korelasyon bulunamamış (105). Diğerbir çalışmada ise 32 obez hasta, 20 normal kilolu hastada apelin düzeyi karşılaştırılmış. Apelin obezlerde yüksek bulunmuş. Obez hastalardan 8'i obezite cerrahisi olmuş. Bu grupta cerrahi sonrası anlamlı oranda kilo kaybı olmasına rağmen, apelin düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamış (106).

Apelin düzeyi ile obezite arasında ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında apelin düzeyi obezlerde yüksek çıkarken, bazılarında obez olmayanlarla aralarında anlamlı fark saptanmamış. Biz de çalışmamızda VKİ 18-25, 25-30 ve 30 kg/m²'nin üstünde olanlarda apelin 13 düzeylerinin istatistiki olarak farklı olmadığını gördük.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri hastaların proteinüri düzeyini spot idrar pro/kreatinin veya 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi olarak ölçmemizdir. Bu nedenle proteinürisi fazla olanlarda GFR kaybını daha fazla bulmamıza rağmen, GFR kaybı ile proteinüri düzeyi arasında çok iyi bilinen ilişkiyi ve korelasyonu istatistiki olarak anlamlı düzeyde bulamamış olabiliriz. Diğerkısıtlılık ise hastalarımızın obezite değerlendirmesinde VKİ değerini ölçüt olarak almamız olabilir. VKİ, guidelinelerde obezite değerlendirmede klasik öneri olmasına rağmen (107), bel çevresi ölçümü, bel- kalça oranı, cilt kalınlığı, makine gerektiren dual X ray absorpsiyon, MR, bioimpedans değerlendirme ve CT gibi ölçümlerle vücut yağ oranı değerlendirilebilir (108). VKİ, yaş,cins,kas kütlesi, sağlık durumu gibi faktörlerden etkilenebilir. Obezite değerlendirmede ideal yöntemin ne olduğu kesin olmamasına rağmen, belki hastalarımızda VKİ yerine başka bir parametreyi kullanabilirdik. VKİ'nin avantajları ise ucuz, pratik olması ve makine gerektirmemesidir.

Sonuç

Apelin 13 düzeyi ile glomerüler ve tübüler yapıda olan değişiklikleri gösteren hayvan çalışmaları olmasına rağmen, apelin düzeyi ile GFR kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Biz alışmamızda prediyaliz KBY hasta grubunda apelin 13 düzeyi ile 1 yıllık GFR kaybı arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik ve bu çalışmanın sonunda iki parametre arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bilgilerimize göre bu alışma, GFR kaybı ile apelin 13 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

6. KAYNAKLAR

1. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956.
2. Bo Y, Buan Y. Glomerular Expression of Apelin and its Association with Proteinuria. *Indian J Pediatr.* 201; 79(8):1028–1032.
3. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis.* 2005 Oct; 46(4): 587–594. [
4. Kiortrus DN, Christou MA. Management of Obesity-Induced Kidney Disease: A Critical Review of the Literature. *Obes Facts* 2012;5:821–832.
5. Eknayan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(4):397-403.
6. [www.kdigo.org/clinical practice guidelines](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines). *Kidney International Supplements* 2013;3;5-14.
7. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:677.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038.
9. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR. et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862–1871.
10. Türk Nefroloji Derneği (2011). Türkiye 2011 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği.
11. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

12. NKF KDOQI guidelines. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p7_risk_g13.htm
13. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1417–1429
14. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
15. Preble WE. Obesity: observations on one thousand cases. *Boston Med Surg J* 1923;188:617-21.
16. Alberto Martínez-Castelao et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014;34(2):243-62.
17. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8.
18. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D: Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 587–594.
19. Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14:152–159.
20. Maddox DA, Alavi FK, Santella RN, Zawada ET. Prevention of obesity-linked renal disease: age dependent effect of dietary food restriction. *Kidney Int* 2002;62:208-19.
21. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamic in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278: 817- 822.
22. Praga M, Hernández F, Andrés A. Effects of body weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995;70:34-41.
23. Blanco S, Bonet J, López D, Casas I, Romero R. ACE inhibitors improve nephrin expression in Zucker rats with glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005;(Suppl): 10- 14.
24. Rutkowski P, Klasen A, Sebekova K. Renal disease in obesity. The need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006;16:216-33.
25. Weisinger JR, Kempton RL, Eldridge FL. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81:440-7.

26. Cohen AH. Massive obesity and the kidney: a morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975;81:117-30.
27. Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Is there an obesity-metabolic related glomerulopathy? *Curr Opin Nephrol Hypert* 2011;20:44-9.
28. Park J, Ahmadi SF, Straja E, Molnar MZ et al. Obesity Paradox in End-Stage Kidney Disease Patients. *Progress in cardiovascular diseases* 2014 ;56: 415 – 425.
29. Praga M. Obesity-a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1157-9.
30. Mathew AV, Okada S, Sharma K. Obesity related kidney disease. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:41-9.
31. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Prediction of new-onset kidney disease in a community-based hospital. *J Am Med Assoc* 2004; 291:844-50.
32. Iseki K, Ikenuya Y, Kinjo K. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65:1870-9.
33. Sjerblad E, Fored CM, Lindbald P. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695-702.
34. Goumeros DS, Kawar B, El Nahas M. Early histologic changes in the kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3732-8.
35. Meier-Kriesche H, Andorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-4.
36. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K: Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patient with diabetic nephropathy. *Int J Obes* 2005; 29: 1115–1120.
37. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–327.
38. Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, Ferrari E: Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* 1989; 13: 203–211.

39. Pan SY, DesMeules M, Morrison H, Wen SW. Obesity, high energy intake, lack of physical activity, and the risk of kidney cancer. *Cancer Epid Biom Prev* 2006;15:2453-60.
40. Morandi A, Maffei C. Urogenital complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):209-18.
41. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Chronic renal disease, inflammation and atherosclerosis: new concepts about an old problem. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(5):446-50.
42. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150:2007.
43. Sharma R, Bolger AP, Li W, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:188.
44. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1716.
45. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1614.
46. Langlois M, Duprez D, Delanghe J, et al. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1863.
47. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose Tissue and Adipokines—Energy Regulation from the Human Perspective. *J. Nutr.* 2006; 136: 1935–39.
48. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79–83.
49. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y, Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, MX et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*1998; 251: 471–476.
50. Boucher *et al.* Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology* 146(4):1764–1771.

51. Carpené C, Dray C, Attané C, Valet P, Portillo MP, Churrua I. Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *J. Physiol. Biochem.*,2007; 63 (4): 359-374.
52. Cheng X, Cheng XS & Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *European Journal of Pharmacology* 2003; 47:0 171–175.
53. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74: 34–41.
54. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A. et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovascular Research* 2005;65: 73–82.
55. Kang Y, Kim J, Anderson JP, Wu J, Gleim SR, Kundu R et al. Apelin-APJ signaling is a critical regulator of endothelial MEF2 activation in cardiovascular development. *Circulation Research* 2013;113:22–31.
56. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE & Davenport AP. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *British Journal of Pharmacology* 2010; 160: 1785–1795.
57. Miettinen KH, Magga J, Vuolteenaho O, Vanninen EJ, Punnonen KR, Ylitalo K et al. Utility of plasma apelin and other indices of cardiac dysfunction in the clinical assessment of patients with dilated cardiomyopathy. *Regulatory Peptides* 2007; 140:178–184.
58. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, Lu LQ, Ma LQ, Tang CS. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30: 1144–1152.
59. Azizi Y, Faghihi M, Imani A, Roghani M, Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013;46: 76–82.
60. Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T, Satooka T, Matsumoto N, Yoshioka Y, et al. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30: 2182–2187.

61. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to multifaceted regulator of homeostasis. *Journal of Endocrinology* 2013;219: 13-35.
62. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 291:1208–1212.
63. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R. et al. 2008 Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 2008; 118: 3343–3354.
64. Mitra A, Katovich MJ, Mecca A, Rowland NE. Effects of central and peripheral injections of apelin on fluid intake and cardiovascular parameters in rats. *Physiology & Behavior* 2006; 89: 221–225.
65. Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, Landgraf R, Lolait SJ & O'Carroll AM Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *Journal of Endocrinology* 2009;202: 453–462.
66. Dray C, Debard C, Jager J, Disse E, Daviaud D, Martin P, Attane C, Wanecq E, Guigne C, Bost F et al. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2010; 298 :1161–1169.
67. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146: 1764–1771.
68. Chen H, Zheng C, Zhang X, Li J, Li J, Zheng L & Huang K 2011 Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice. *Peptides* 2011;32:1634–1639.
69. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T & Tsao PS 2010 Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2010; 298: 59–67.

70. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y et al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2011; 353: 305–313.
71. Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, Costantino C, Incani M, Perra L et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2012; 7: 512-36.
72. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A & Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116: 289–292.
73. Castan-Laurell I, VitkovaM, Daviaud D, Dray C, Kovacikova M, Kovacova Z et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *European Journal of Endocrinolog* 2008; 158: 905–910.
74. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP. et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74: 34–41.
75. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, HengHH Tsui LC, Kennedy JL et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355-60.
76. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guign'e C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: Friend or foe?. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005; 245:7–9.
77. Hus-Citharel A, Bouby N, Frugièrè A, Bodineau L, Gasc JM, Llorens-Cortes C. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int.* 2008;74(4):486–94.
78. Nishida M, Okumura Y, Oka T, Toiyama K, Ozawa S, Itoi T, et al. The role of apelin on the alleviative effect of angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Nephron Extra.* 2012 ;2(1):39–47.
79. Bo Y, Yuan L. Glomerular expression of apelin and its association with proteinuria. *Indian J Pediatr.* 2012; 79(8):1028–32.

80. Day RT, Cavaglieri RC, Feliens D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(6):788–800.
81. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001;99: 87-92.
82. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 ;41(5):798–806.
83. Siddiquee K, Hampton J, Khan S, Zadory D, Gleaves L, Vaughan DE, et al. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production. *J Hypertens*. 2011 ;29(4):724–31.
84. Fukushima H, Kobayashi N, Takeshima H, Koguchi W, Ishimitsu T. Effects of olmesartan on Apelin/APJ and Akt/eNOS pathway in Dahl rats with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55(1):83–8.
85. Nishida M, Okumura Y, Oka T, Toiyama K, Ozawa S, Itoi T, et al. The role of apelin on the alleviative effect of angiotensin receptor blocker in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Nephron Extra*. 2012;2(1):39–47.
86. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, Lairez O, Calise D, Guilbeau-Frugier C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2360–9.
87. Sagiroglu T, Torun N, Yagci M, Yalta T, Sagiroglu G, Oguz S. Effects of apelin and leptin on renal functions following renal ischemia/reperfusion: An experimental study. *Exp Ther Med*. 2012 May;3(5): 908–14.
88. Day RT, Cavaglieri RC, Feliens D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(6):F788–800.

89. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patient with diabetic nephropathy. *Int J Obes* 2005; 29: 1115–1120.
90. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319–327.
91. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruyse F, Fitchet M, for the OBES-002 Study Group: A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2004; 28: 1399–1410.
92. Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS: Lowering the threshold for defining microalbuminuria: effects of a lifestyle-metformin intervention in obese normoalbuminuric non-diabetic patients. *Am J Hypertens* 2008;21: 105–110.
93. Cook S, MacLaughlin H, Macdougall IC: A structured weight management programme can achieve improved functional ability and significant weight loss in obese patients with chronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 263–268.
94. Garland JS, Horlen RM, Hopman WM, Gill SS, Nolan RL, Morton AR. Body Mass Index, Coronary Artery Calcification, and Kidney Function Decline in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 2013;23: 4-11.
95. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz- Gonzalez R et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2000; 58(5): 2111-8.
96. Kamimura MA, Canziani ME, Sanches FR, Velludo CM, Carrero JJ, Bazanelli AP. Variations in adiponectin levels in patients with chronic kidney disease: a prospective study of 12 months. *J. Bras. Nefrol.* 2012;34(3): 259-265.

97. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo I, Vegamartinez A, Abad S, Verdalles-Guzman U et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2013;33(5):685-91.
98. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, Zeeuw D, Grunfeld JP. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1(4):761-7.
99. Leal VO, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Farage NE, Calixto A, Gelenoze B et al. Apelin: A Peptide Involved in Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients? *Renal Failure*, 2012; 34(5): 577–581.
100. Zhang B, Wang W, Wang H, Yin J, Zeng X. Promoting Effects of the Adipokine, Apelin, on Diabetic Nephropathy. *PlosOne* 2013;8:4.
101. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang Y, Yang H et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes subjects. *Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006 ;114(10): 544-8.
102. Krist J , Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes. Facts.* 2013;6(1):57-69.
103. Leal VO, Lobo LJ, Stockler-Pinto MB, Farage NE, Calixto A, Geloneze B. Et al. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2012;34(5): 577-81.
104. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism* 2011; 60(9): 1349-1354.
105. Ba HJ, Chen HS, Su Z, Du ML, Chen QL, Li HY. Associations between Serum Apelin-12 Levels and Obesity-Related Markers in Chinese Children. *PlosOne* 2014(9):1.86577.

106. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory Peptides* 2005;130: 7 – 13.
107. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1–140.
108. Zoccali C, Torino C, Tripepiand G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 21:641–646.