

TC
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
SERUM ADİPONEKTİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİNİN
PREMATÜR ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. MEHMET BATMAZOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BELDA DURSUN**

DENİZLİ – 2008

TC
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
SERUM ADİPONEKTİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİNİN
PREMATÜR ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. MEHMET BATMAZOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BELDA DURSUN**

DENİZLİ - 2008

Doç Dr. Belda Dursun danışmanlığında Uzm Dr. Mehmet Batmazoğlu tarafından yapılan "Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Serum Adiponektin ve Resistin Düzeylerinin Prematür Ateroskleroz İle İlişkisi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda YAN DAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

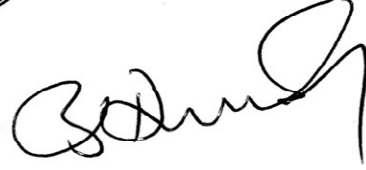
BAŞKAN:

PROF. DR. ALİ KESKİN



ÜYE:

DOÇ. DR BELDA DURSUN



ÜYE:

DOÇ. DR. SERAP DEMİR



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

15.11.2008

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI



Prof. Dr. Zafer AYBEK
Dekan

TEŐEKKÖRLER

Nefroloji ihtisasım süresince değerli bilgi, ve tecrübelerinden yararlandığım, ayrıca bu araştırmanın gerçekleşmesinde de büyük katkıları bulunan hocam Doç. Dr. Belda Dursun'a teşekkür ederim.

İhtisasım boyunca bana emeği geçen, değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Murat Çolakođlu'na, hocam Prof. Dr. Ali Keskin'e, ve bu araştırmanın gerçekleşmesinde bana yardımlarından dolayı hocam Prof. Dr. Simin Rota'ya, hocam Doç Dr. Beyza Akdađ'a, hocam Yard. Doç. Dr. A. Baki Yağcı'ya, ve Araş. Gör. Dr. Pınar Gülmez'e, ayrıca tüm diyaliz hemşireleri ve personeli ile asistan arkadaşlarıma ve bana destek olan aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. TABLOLAR ÇİZELGESİ.....	III
2. ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	IV
3. KISALTMALAR.....	V
4. GİRİŞ.....	1
5. GENEL BİLGİLER.....	3
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
7. BULGULAR.....	30
8. TARTIŞMA.....	42
9. SONUÇLAR.....	62
10. ÖZET	63
11.İNGİLİZCE ÖZET.....	65
12.KAYNAKLAR.....	67

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1: Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	5
Tablo-2: Bölgelere göre KBY etyolojisi.....	6
Tablo-3: Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler.....	6
Tablo-4: Hastaların kronik böbrek hastalığı nedenleri.....	30
Tablo-5: Hastaların klinik karakteristik özellikleri	31
Tablo-6: Tüm KBY hastalarının kontrol hastaları ile karşılaştırması.....	32
Tablo-7: Bireylerin antihipertansif ve lipit düşürücü ilaç kullanma oranı...33	
Tablo-8: Tüm KBY hastalarının korelasyon analizi sonuçları.....	38
Tablo-9: Tüm KBY hastalarında kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri.....	38
Tablo-10: Kontrol hastalarının korelasyon analizi sonuçları.....	39
Tablo-11: Kontrol hastalarında kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri.....	40
Tablo-12: Total kohortun korelasyon analizi sonuçları.....	40
Tablo-13: Total kohortta kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri.....	41

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1:KBY'de KVH patogenezi.....	10
Şekil-2: Grupların HT ve HL yönlerinden karşılaştırılması.....	33
Şekil-3:Grupların ortalama adiponektin düzeyleri.....	35
Şekil-4:Grupların ortalama resistin düzeyleri.....	36
Şekil-5:Grupların ortalama İMK düzeyleri.....	37

KISALTMALAR

- KBH: Kronik böbrek hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
NKF: National Kidney Foundation
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
KVH: Kardiyovasküler hastalık
KAH: Koroner arter hastalığı
KY: Kalp yetmezliği
RRT: Renal replasman tedavisi
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta
HT: Hipertansiyon
DM: Diyabetes mellitus
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi
CRP: C-reaktif protein
SVH: Serebrovasküler hastalık
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
MI: Myokard İnfarktüsü
PDH: Periferik damar hastalığı
BDH: Beyin damar hastalığı
PGI-2: prostoglandin I-2
NO: Nitrik oksit
ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
TNF- α : Tümör nekrozan faktör- α
IL: İnterlökin
GH: Growth hormon
DHEA: Dihidroepiandesteron
PPAR: Peroksizom proliferatif aktive edici reseptör
AMP: Adenozin monofosfat
SOCS3: Sitokin sinyal 3 süpresörü
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PAİ: Periferik arter hastalığı
SVO: Serebro vasküler olay
ABY: Akut böbrek yetmezliği
HOMA: The homeostasis model assessment
AKŞ: Açlık kan şekeri
MDRD: The modification of diet in renal disease
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HD: Hemodiyaliz
PD: Periton diyalizi
İMK: İntima-media kalınlığı
BMİ: Vücut kitle indeksi
ACEİ: Angiotensin konverting enzim inhibitörleri
CAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
MTT: Meal tolerans testi
NK-kB: Nükleer faktör kappa-B

Ort: Ortalama

SD: Standart Deviasyon

KV: Kardiyovasküler

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve geri dönüşümsüz, nefron kaybı ile karakterize olan bir sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarının dünya çapındaki ortalama yıllık artış hızı %9'dur. Tüm kayıtlarda SDBY replasman tedavilerine yeni kabul edilen hastaların yaş ortalaması sabit bir artış göstererek 60-yaş düzeyine yaklaşmaktadır. Böyle yaşlı bir popülasyonda çeşitli ko-morbid durumların beklenmesi doğaldır.

Kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır (1,2,3). Koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği (KY) prevalansı genel popülasyonda %5-12 arasında değişmekte iken, SDBY hastalarında %40'tır. Aynı şekilde, diyaliz hastalarında KVH'a bağlı ölüm sıklığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Aynı yaş grubunda, renal hastalığı olmayan genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında kardiyak nedenli ölümler, 3-5 kat daha fazladır (4). Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüşe göre, mortalitenin en önemli sebebi olan KVH, SDBY aşamasına varılmadan önce, KBY'nin çok erken dönemlerinden itibaren oluşmaya başlamaktadır (5).

Diyaliz öncesi hasta grubunun daha yakın izlemi, KVH'ın gelişmesini kolaylaştıran risk faktörlerinin daha erken tespit edilmesi ve geri döndürülebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması, morbidite ve mortalite riskini azaltarak, bu hastalara daha sağlıklı bir renal replasman tedavi (RRT) süreci sağlayabilir.

Adipoz doku; adipokinler olarak adlandırılan, hormon olarak görev yapan, inflamasyon ve aterosklerozda önemli rolleri olan çeşitli proteinler üretir ve sekrete eder. Bunların içinde TNF-alfa, leptin, interlökin-6 (IL-6), adiponektin, resistin ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 vardır. Bu faktörler çeşitli biyolojik ve fizyolojik süreçleri etkileyerek genel vücut homeostazında önemli görevler üstlenirler. Bu süreçlerden bazıları, insülin, lipid ve glikoz metabolizması, enerji dengesinin düzenlenmesi, koagülasyon, anjiyogenez ve vasküler remodellingdir. Kesitsel çalışmalarda, plazma adiponektin seviyelerinin düşüklüğü; obezite, dislipidemi, koroner arter hastalığı, insülin direnci, bel/kalça oranı ve CRP gibi kardiyovasküler (KV) risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Resistinin de endotel hücre aktivasyonunu başlattığı saptanmıştır ve metabolik sendromda KVH ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Sonuçta resistin bir pro-inflamatuvar sitokin gibi gözükmektedir. Bu nedenle hem adiponektin, hem de resistinin kronik böbrek yetmezliği sürecinde inflamasyon ve aterosklerozda önemli rol oynayabileceği ve bu hastalarda görülen artmış KVH insidansı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda, diyabeti ve dökümanente edilmiş aterosklerotik damar hastalığı (periferik, koroner yada serebral) olmayan, GFR'si 60ml/dk'nın altındaki prediyaliz ve halen diyaliz tedavisi almakta olan (hemodiyaliz veya periton diyalizi) kronik böbrek yetmezliği hastaları ile renal fonksiyon bozukluğu bulunmayan kontrol grubundan oluşan bir popülasyonda, serumda ölçülen adiponektin ve resistin düzeylerinin, erken aterosklerozun iyi bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (İMK), bel çevresi, kreatinin, kreatinin klirensi, CRP, albumin, serum lipidleri, insülin direnci ve diğer bazı metabolik faktörler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği, ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (6). KBY, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine götüren pek çok etiyolojik nedeni olan, patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya RRT'nin uygulandığı klinik bir tablodur (7-10). Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar (11).

KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi 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 çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinüridir.

KBY'nin fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, iş gören 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 kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaktif 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 (11). Çalışmalar glomerül sklerozunun gelişiminde belirli evrelerin varlığını

göstermiştir. İlk evrede endotel hasarı ve inflamasyon oluşur, bunu ikinci evrede mezengial proliferasyon takip eder ve nihayet üçüncü evrede ise glomerüler skleroz ve fibrozis meydana gelir (6). 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, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth faktör- TGF- β) gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur (11).

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasının bir göstergesi olarak serum üre ve kreatinin seviyesi yükselse bile GFH normalin %30'una düşmediği sürece hastalar asemptomatik kalabilir. Bununla birlikte, çok dikkatli bir şekilde yapılan muayenede, genellikle, böbrek yetmezliğinin erken klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkarılabilir. Bunlar, noktüri, hafif düzeyde anemi, hafif güç kaybı, iştah azalması ve erken beslenme bozukluklarıdır. Laboratuvar incelemelerinde ise kalsiyum ve fosfor anormallikleri saptanabilir. GFH %30'un altına indiği zaman klinik belirtiler artar, böbrek yetmezliği ilerledikçe klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal anormallikler gelişir. Hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast maddeler ve enfeksiyonlar nedeniyle hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliği hızla ilerleyebilir (11).

İlerleyici böbrek parankim hastalığında olası komplikasyonları tahmin ederek önlem almak ve tedaviyi planlamak için "Evreleme" yöntemi kullanılır. Ulusal Böbrek Vakfı'nın (NKF) önerdiği evreleme Tablo-1'de verilmiştir (12).

Tablo-1:Kronik böbrek hastalığının evreleri

EVRE	TANIM	GFR (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda SDBY insidansında iki ve prevelansında beş kat artış gözlenmiştir. SDBY nin önde gelen nedenleri yetişkinlerde diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT), çocuklarda ise veziko üreteral reflü (VUR) ve primer glomerüler hastalıklardır (Tablo-2). Halen yürümekte olan CREDIT çalışması ile KBH/KBY nin evrelerinin toplumumuzdaki yaygınlığı konusunda bilgi edinme olanağımız olacaktır.

Son 20 yılda SDBY insidansında dramatik bir artış olmuştur. Bunun yanında KBY'nin etiolojisinde göreceli bir değişim yaşanmıştır. Geçmişte KBY'nin en sık nedeni glomerülo nefritler iken günümüzde toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, en sık neden diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etiyolojideki bu değişimin sebebi, glomerülo nefritlerin daha efektif tedavi edilmesi, diyabetik ve hipertansiyonlu hastalarda mortalitenin azalmış olmasıdır. Genellikle ömrün uzaması ve erken kardiyovasküler mortalitenin azalması KBY'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Yaşlılarda KBY'nin en sık nedeni HT'dur. İlerlemiş KBY'li hastaların çoğunda ise etiyoloji tespit edilemez (11).

Tablo-2: Bölgelere göre KBY etiyojisi

Hastalık (%)	Avrupa	A.B.D.	Türkiye
Diabetes mellitus	12	44.9	23.1
Hipertansiyon	10	26.8	19.8
Glomerülofritler	25	8.8	16.3
Kistik böbrek hastalığı	8	2.3	5.3
Ürolojik nedenler	19	1.7	5.7
Diğer nedenler	11	11.1	11.5
Etiyojisi bilinmeyenler	15	4.8	8.3

Böbreğin parankim hastalıklarında KBY ortaya çıkışını ve SDBY'ne ilerlemesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır. Bu faktörler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo-3).

Tablo-3: Böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran faktörler

İleri yaş	Hiperlipidemi
Etnik köken ve ırk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Proteinüri
Düşük sosyoekonomik düzey	Yüksek kan basıncı
Sigara	Tıbbi bakım yetersizliği
Alkol	Yoksulluk
Aile öyküsü	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet
Analjezik bağımlılığı	Oksidatif stres
Uyuşturucu alışkanlığı	

RRT uygulanmakta olan 64 yaş üstü erkek hastalarda 5 yıllık sağ kalım, kolon ve prostat kanseri olanlarla karşılaştırıldığında daha kötüdür. Aynı durum kadın hastalar için meme ve kolon kanseri olanlarla karşılaştırıldığında da geçerlidir (8). Diyaliz tedavisi uygulanan SDBY hastalarında mortalitenin

en önemli sebebi KVH'dır. Diyaliz tedavisi başlangıcında KY olan hastalarda mortalite oranı 2 kat artar (7). Foley ve çalışma grubunun düzenlediği prospektif bir çalışmada, 433 hasta RRT'nin başlangıcından itibaren yaklaşık 10 yıl izlenmiş, KVH prevalansının daha RRT'nin başlangıcında oldukça yüksek olduğu belirtilmiş; hastaların %14.1'inde KAH, %18.8'inde anjina pektoris, %30.8'inde KY, %7.4'ünde disritmi ve %8.4'ünde periferik vasküler hastalık saptanmıştır. Hastaların %43.9'unda bu klinik durumlardan en az birinin bulunduğu tespit edilmiştir (9).

SDBY'li hastalarda diyaliz tedavisinin henüz başlangıcında KVH sıklığının bu kadar yüksek olması, bu hasta grubunda kardiyovasküler sisteme yönelik olumsuzlukların KBY'nin daha erken safhalarında başladığını düşündürmektedir (5). Levy ve çalışma grubu, Framingham Kalp Çalışması'na dahil edilmiş erişkin yaş grubundaki 6223 bireyi 15 yıl boyunca izlemiş, erkeklerin %9'unda, kadınlarında %8'inde, çalışma başlangıcında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin değeri erkeklerde 1.5-3 mg/dl, kadınlarda ise 1.4-3 mg/dl) olduğunu saptamışlardır. Çalışmada, hafif derecede böbrek yetmezliği olan grupta KVH prevalansının %20 olduğu ve bu kişilerin KVH için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerine daha fazla sahip olduğuna dikkat çekilmiştir. KVH'nın ve risk faktörlerinin bu hasta grubundaki yüksek prevalansı, aynı risk faktörlerinin böbrek yetmezliğinin gelişmesi için de önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi de, KVH'nın gelişmesinin önlenemesinin, KBY'nin erken dönemlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile mümkün olduğudur (10).

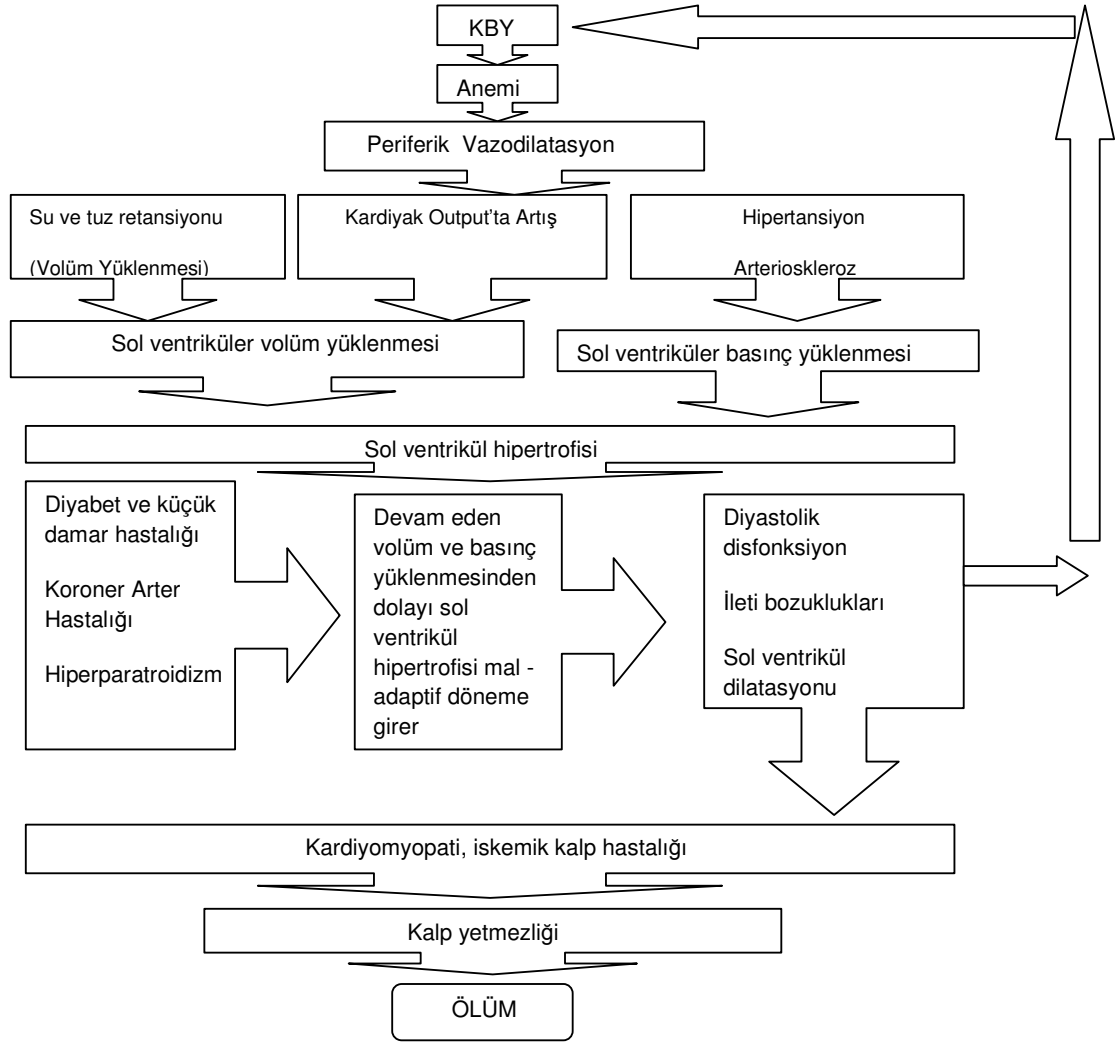
KVH'nın gelişmesine yol açan hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM) gibi risk faktörlerinin çoğu KBY'li hastalarda sıkça bulunmaktadır. Ancak, böbrek yetmezliği olan hastalar bu risk faktörlerinden başka, böbrek yetmezliğinin kendisi ile ilgili olan bir çok olumsuz şartlara da sahiptir. KBY'nin komplikasyonları ya da göstergeleri olan, anemi, HT, proteinüri, volüm yüklenmesi, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, malnutrisyon gibi durumlar KVH'nın

progresyonuna katkıda bulunur. KBY ve KVH'nın ilişkisi ve birlikteliği karmaşık bir durumdur. Bu spektrumun en sonunda, en yüksek mortaliteye sahip olan SDBY ve KY'nin birlikteliği bulunurken, en başında ise prevalansı net olarak belirlenemeyen KBY ve KVH için yüksek riskli hastalar bulunur (7).

Genel popülasyon için tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörleri KBY hastaları için de geçerlidir. Framingham Kalp Çalışması'nda da gösterildiği üzere KVH'lar için tanımlanmış risk faktörleri aynı zamanda böbrek yetmezliğinin gelişmesine de yol açmaktadır (10). Leoncini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da Framingham Çalışması'nın sonuçlarını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, tedavi almamış primer HT'ü olan hastalarda tespit edilen hafif derecedeki renal yetmezliğin, subklinik son organ hasarı olan sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve karotis aterosklerozu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (13). KBY'nin seyrinde ortaya çıkan anemi, hiperhomosisteinemi, yüksek lipoprotein (a) ve oksidatif stres gibi durumlar, kardiyovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunur. İleri dönem böbrek yetmezliğinde gelişen volüm yüklenmesi, proteinüri, anemi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluğu, hiperparatroidizm, üremik toksinlerin varlığı, malnutrisyon ve inflamasyon, KBY hastalarında doğrudan üremi ile ilişkili olan risk faktörleridir.

Böbrek yetmezliği olmayan hastalarda aterosklerozu başlatan olay mekanik strese (örn:HT) ikincil olarak gelişen endotel hasarı veya endotelin fenotipik yapısını değiştirerek daha prokoagulan hale getiren nikotin, oksidatif stres veya inflamasyondur (14). Endotel hasarı veya endotel yüzey reseptör ekspresyonundaki bozulmalar, makrofajların ve lipoproteinlerin subintimal boşluğa girmesine izin verir (14,15). Lipoproteinlerin özellikle de LDL'nin oksidatif modifikasyonu (ox-LDL), makrofajlar için kemotaktik olup lipidlerin makrofajlar tarafından alınarak köpük hücrelerine dönüşmesine neden olur (16). Ayrıca ox-LDL büyüme faktörünün salınmasına dolayısıyla da düz kasların mitozu uğramasına ve bunun sonucu olarak da profibrotik olayların başlamasına katkıda bulunur (17). Bu olaylar oksidatif olarak modifiye olmuş lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerin birikmesiyle çeşitli kalınlıklarda fibröz bir

başlık oluşturur. Fibröz başlığın yırtılmasıyla gelişen trombüs akut koroner olaylara [kararsız anjina pectoris veya miyokard infarktüsü (MI)] neden olabilir. Bu trombüsler damar duvarında organize hale gelirler. Kalsiyum birikimi sonucu da kalsifiye trombüs oluşur. Matür aterom plağında lipidlere ilaveten inflamatuvar hücreler, kollajen, organize trombüs ve kalsiyum mevcuttur (18). İnce fibröz kapsüllerle çevrili olan lipid ve inflamatuvar hücreden zengin ateromlar diğerlerine göre daha kararsızdır (19). Ateromlarda kalsiyumun tespit edilmesi, aterosklerozun oldukça ilerlediğinin bir bulgusudur. Bu duruma SDBY hastalarında normal popülasyona göre daha sık rastlanır (19-21). Böbrek yetmezliği birçok yolla bu olaya katkıda bulunmaktadır. HT ve volüm yüklenmesi damar duvarındaki stresi arttırmaktadır (Şekil-1). Ayrıca diyalize girmekte olan birçok hastada prooksidan ve kronik inflamatuvar süreç söz konusudur ve her iki olay da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (22). KBH'da sık rastlanılan hiperhomosisteinemi endotel aktivasyonunu ve trombozunu hala net olarak bilinmeyen mekanizmalarla indüklemektedir (23). Hiperparatiroidi de damar kalsifikasyonuna ve medial hipertrofiye katkıda bulunmaktadır (22).



Şekil-1: KBY'de KVH patogenezi

Günümüzde aterosklerozun gerek ortaya çıkışı ve ilerlemesinde, gerekse fizyopatolojik açıdan ileri aşamalarını oluşturan aterom plağının erozyonu ve yırtılmasında damar duvarındaki inflamasyonun önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (24). Hastalığın etiopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan tüm çalışmalar, hastalığın tüm evrelerinde makrofaj ve T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin varlığını göstermiştir (24,25). Kronik inflamasyon, diyaliz hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile birlikte sık görülen bir özelliktir. Örneğin; artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyinin, bir yıl içindeki ölümlerin güçlü bir prediktörü olduğu düşünülmektedir (25). Serum

CRP düzeyleri akut koroner sendromu olmaksızın, koroner aterosklerozu olan hastalarda yükselmektedir ancak düzeyleri bakteriyel infeksiyon tanısı için kullanılan cut-off değerinden daha düşüktür (24,25).

Hemodiyaliz teknolojisindeki gelişmeler ve prediyalitik dönemdeki daha iyi bakım sayesinde diyaliz hastalarında yaşam süreleri önemli ölçüde artmıştır (26,27), ancak bu grup hastalarda infeksiyon ve aterosklerotik olaylar hala önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Özellikle aterosklerotik olaylar için prediktör ve prognostik gösterge arayışları yoğunlaşmıştır (28).

Geleneksel risk faktörleri olan HT, dislipidemi, kalp yetmezliği, diyabet, insülin direnci ve sigara içiciliği, bu hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi önemli bir oranda artırır. Ancak yapılan araştırmalarda, bunların dışında oksidatif stres, kalsiyum, fosfor, inflamasyon gibi bazı risk faktörlerinin de diyaliz hastalarındaki artmış kardiyovasküler mortalitede rol oynayabileceği gösterilmiştir (29).

Diyaliz tedavisine başlanan hastalarda, yeni ateromatöz KAH'nın ortaya çıkışının klinik olarak belirlenmesi zordur. Çünkü anjiyografik olarak belirgin koroner ateromlar olmadan da miyokardiyal iskemi semptomları ortaya çıkabilir (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde diyaliz programındaki hastalarda gelişen kardiyak ölümlerin sadece %25'i myokard infarktüsüne bağlanabilmektedir, geriye kalan kardiyak ölümler kalp hastalığına bağlı (KY, sol ventrikül hipertrofisi vs) veya kardiyak aritmilere bağlı gelişmektedir. Diyalize yeni başlanan hastaların yaklaşık üçte birinde konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) klinik belirtileri, dörtte birinde angina ve yaklaşık %10'unda MI hikayesi zaten bulunmaktadır (28,30).

Sol ventrikül hipertrofisi ve KAH birkaç yıl gibi kısa bir sürede gelişebildiği için, KBY'nin doğal seyri sırasında KVH'ın ilk kez belirgin hale geldiği zamanın saptanması yararlı olacaktır. Çalışmalar bu durumun oldukça erken evrelerde gelişebildiğini ortaya koymuştur (28).

ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON

KAH, periferik damar hastalığı ve beyin damar hastalığının meydana gelmesine yol açan aterosklerotik hastalıklar arter duvarından başlayıp lümenin tıkanmasıyla sonuçlanabilen bir süreci içerir (24).

Aterogeneizde rol alan hücreler: Aterogenezin gelişimini anlamak için arter duvarının öğeleriyle, arter duvarından gelen uyarıların birbirlerini nasıl etkilediklerini anlamak gerekir.

Endotel hücresi: Arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Seçici geçirgen bir bariyer ve trombojenik olmayan bir yüzey olup prostoglandin I-2 (PGI-2), nitrik oksit, endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrozan faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 (İL-1) gibi bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Okside LDL'nin oluşması ve aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır (31).

Düz kas hücreleri: Bu hücrelerin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında medial tabakadan intimaya geçerek lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır. İntimada bu hücrelerin görülmesi ilerlemiş lezyonun göstergesi olarak kabul edilir. Bu hücreler büyüme faktörü ve sitokin üretiminin yanı sıra makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak "köpük hücrelerini" oluştururlar (31).

Makrofajlar: Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunurlar. Lipid dolu makrofajlar, aterosklerozun belirlenen en erken lezyonu olan yağlı tabakanın yapısında en fazla bulunan hücrelerdir.

Trombositler: Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. İçerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar (32).

T-lenfositleri: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD 4+, hem CD 8+ hücreleri bulunmaktadır. Makrofajların T-lenfositlere antijen sunan hücreler olduğunun bilinmesi, ateroskleroz patogenezinde bağışıklık sisteminin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (33).

Ateroskleroz gelişimi: Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur ve okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Endotele tutunduktan sonra subendoteliyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalarlar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Bu depolanma sonucu köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak lokal vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olur (24,34). Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü hücreler vardır ve bu hücrelerde okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur (24). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin iki kaynağı vardır; 1-) dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabasındaki proteoglikanlara bağlanması veya 2-) köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunluğu bu ikinci yoldan kaynaklanmaktadır. Bağ dokusunun yıkımından sorumlu metalloproteinazlar, aktif plakta lipid çekirdek çevresindeki makrofaj kümeleri tarafından üretilir. Oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu yapıları meydana getirir. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü, fibröz bir başlıkla örtülür. Bu yapı çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Zaman içinde düz kas hücrelerinin sayısı artar. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer yandan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyonlara o kadar açıktır (33).

ADİPÖZ DOKU VE ADİPÖKİNLER

Modern toplumların pozitif enerji dengesi ile beslenmesi, yağ dokusu artışı ve obeziteye neden olur. Obezite ve diyabet tüm dünyada giderek artma gösteren, epidemik olarak yayılan, sosyoekonomik problemlere yol

açan ve insan sağlığını tehdit eden hastalıklardır. Yağ hücresinin endokrin ve metabolik fonksiyonlarını bilmek, gelecekte toplumun önemli bir sorununu oluşturacak olan obezitenin yaygınlaşmasının önlenmesi, obeziteye bağlı gelişebilecek metabolik ve kardiyovasküler problemlerin önlenmesi ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, yaşam boyu sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur. Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından kontrol edilir. Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, aksine günlük enerji alınımına bağlı olarak sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Bu salgı ürünleriyle endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşirler.

Yağ hücresinin 3 ana görevi vardır:

1. Metabolizma fazlası enerjiyi, trigliseritlere çevirerek depolamak
2. İhtiyaç durumunda depo trigliseridleri yağ asidine dönüştürerek kana vermek
3. Sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamak

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji kaynağıdır ve bu enerji, açlıkta ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma yağ asitleri şeklinde geçebilecek trigliserit halinde depolanmıştır. Yağ hücrelerinden yağ asitlerinin, salgıladığı hormonların ve sitokinlerin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ hücresine insülin, adrenalin, noradrenalin ve kortizol etki ederek fonksiyonunu düzenler. Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfiyle yağ hücresinin merkezi sinir sistemini de etkilediği saptanmıştır. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ dokusundan leptinden başka resistin, TNF α , adiponektin, adiposin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- β (TGF β), anjiyotensinojen, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), prostoglandin-I2

(PGI₂), prostoglandin-F₂ α (PGF₂ α) gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır (35).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipöz dokudan salgılanan adiponektinin KAH ve ateroskleroz ile yakın ilişkisinden bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalarda KAH'ı olan kişilerde adiponektin düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Bununla birlikte resistinin de inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği sürecinde de aterosklerotik komplikasyonların ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu bilinmektedir. O nedenle bu çalışmada bu iki sitokin (adiponektin ve resistin) KBY sürecinde erken evre ateroskleroz ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

ADİPONEKTİN

Adiponektinin keşfi leptin ile neredeyse aynı zamana rastlar (1995-1996 yılları). Ancak, ilk zamanlar adiponektin hakkında önemli bilimsel çalışmalar yapılmamıştır. Bu, adiponektinin obezite ile ilişkili bozukluklardaki koruyucu rolü bulunana kadarki birkaç yıl devam etmiştir. Biyolojik özellik ve etkiler açısından diğer adipositokinlerden farklıdır. Günümüzde obezite ile ilişkili bozukluklarda yeni müdahale stratejileri geliştirmek için potansiyel olarak en umut verici adipositokindir (35).

Yapısal olarak adiponektin kollajen süper ailesine üyedir. 247 amino asit ve 30 kDa'luk monomer protein sinyal dizisinden sonra bir hiperdeğişken bölgesi vardır. Bu yapı sekonder ve tersiyer yapıyı oluşturmak üzere gerekli kollajen benzeri bir parçadır. Ayrıca adiponektinin etkilerine aracılık eden bir C terminal globüler dizini vardır (36).

Biyoaktiviteyi sağlamak için gerekli bazı kısımlar türler arasında farklılıklar göstermektedir. Hayvan çalışmaları globüler parçanın biyoaktif bölge olduğunu düşündürmüştür (37). Ancak izole globüler parçada disülfid bağları oluşturacak ve bu sayede yüksek yapıda düşük moleküler ağırlıklı (DMA) ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) adiponektin oluşturacak kollajen

yapı eksiktir. Ancak, bakteriler yüksek komplekslerin uygun katlanma ve formasyonunu oluşturamaz ki, bu uygun katlanma hepatik ve metabolik etkiler ayrıca insülin direncini düzeltmek için gereklidir. Bu da neden memeli hücreler tarafından üretilen adiponektinin insülin duyarlılığında bakteriler tarafından üretilen rekombinant adiponektinden daha etkili olduğunu açıklayabilir. Son dönemde yapılan klinik çalışmalar, YMA adiponektinin glukoz intoleransı ile ilişkisinin total adiponektinden daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu nedenle YMA adiponektinin aktif form olduğu düşünülmektedir (38).

Adiponektin, özellikle matür adipositlerden salınır ve adiposit differansiasyonu süresince ekspresyon ve salınımı artmaktadır. Subkütan yağ dokusundan, visseral yağ dokusuna göre daha yüksek adiponektin mRNA ve proteini salınımı olmaktadır (39). İnsanlarda 10 Mg/mL gibi yüksek düzeylerde bulunur, total serum proteininin %0,01'ine eşittir. Cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde kadınlara göre adiponektin seviyeleri önemli oranda düşük saptanmaktadır. Adiponektin, özellikle adipositlerden salınmasına rağmen adiponektin seviyeleri obezite, insülin direnci, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda azalır. Diğer yandan kilo kaybıyla birlikte adiponektin salınımının arttığı saptanmıştır (39). Bu gözlemler adiponektin ile metabolik sendrom arasında bir ilişkiyi işaret eder. Bu ilişki, daha sonra adiponektin ile metabolik sendromun bileşenleri ve risk faktörleri arasındaki ilişkiler ile de desteklenmiştir. Örneğin; insülin direnci, hiperinsülinemi, trigliserid ve LDL kolesterol ile ilişkisi bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda adiponektin gen polimorfizmi de incelenmiştir. Bu hastalarda PPAR gama agonistleri ile yapılan tedaviye yanıtın değişebileceği belirtilmektedir (40).

Benzer olarak, adiponektin eksikliği olan deneysel hayvan modellerinde damar duvarında aterosjenik değişiklikler ve diyetle indüklenmiş insülin direnci gözlenmiş ve bunlar adiponektinin yerine konması ile düzelmiştir (41). Apo-E eksikliği ve ateroskleroza mevcut olan farede adiponektin salınımının stimüle edilmesi aterosjenik plak oluşumunu önemli

oranda azaltmıştır. Ayrıca adiponektin, obez farelerde insülin direncini önemli oranda düzeltmiştir (42).

Özetle; klinik, epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları obezitede serum adiponektin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak, bu azalmış adiponektin seviyeleri diyabet ve kardiyovasküler hastalık için artmış riski gösterir. Bu durum belki de adiponektinin bu hastalıkların patogenezeine direkt katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Deneyisel çalışmalar sonucu adiponektinin kardiyovasküler hastalıklar (43) ve diyabette nasıl koruyucu rol oynadığına dair birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Örneğin; adiponektin aterosklerotik süreçte immün hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonunu ve TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar (44). Ayrıca endotelial hücrelerde vasküler adezyon moleküllerini azaltır ve düz kas hücresi göçü ile köpük hücre oluşumunu önler. Bunu yaparak, adiponektin damar duvarındaki patojenik süreci etkiler, aterosklerotik plak oluşumunu engeller. Bu direkt etkilerinin ötesinde dislipidemi ve diğer risk faktörlerini de azaltarak kardiyovasküler hastalıkları da önlemede yararlı etkilere sahiptir (45). Damar duvarındaki faydalı etkilerinin yanında, adiponektinin az da olsa vücut kilosunu azaltmada ve daha da önemlisi insülin direncini azaltmada önemli etkinliği mevcuttur. Obez farelerde adiponektinin glukoneogenez enzimlerini inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azalttığı ve bu sayede diyabetik hayvanlarda olduğu gibi kan glukoz seviyelerinde düşmeye neden olduğu saptanmıştır. Yağ dokusunun kendisi adiponektin için bir hedef dokudur. Adiponektin salınımının artması, hücre proliferasyonunda hızlanma, adipogenez için artmış gen ekspresyonu, pre-adipositlerden adipositlere differansiyasyonda hızlanma, düzelmiş insülin direncine paralel olarak artmış glukoz transportu ile sonuçlanır (46).

Adiponektin sadece antiaterojenik, antianjiyojenik ve antiproliferatif etkilere sahip değil aynı zamanda antikanserojeniktir de denilebilir. Adiponektin seviyeleri; meme, endometrium ve prostat kanserli hastalarda

önemli miktarda düşük saptanmıştır (47,48). Adiponektin, farelerde tümör büyümesini durdurmuştur. Bunun kısmen sebebi tümör büyümesi için hayati önem taşıyan neovaskülarizasyondaki azalmadır (49).

Adiponektin reseptörleri

Adiponektin, etkilerini son dönemde keşfedilmiş olan en az 2 reseptör ile göstermektedir. Bu reseptörler 7-transmembran reseptör sınıfına dahildirler ancak bu grubun klasik özelliklerinden pek çok yönüyle farklıdır. Mesela, adiponektin reseptörleri hücre zarında yerleşir ve C terminali hücre dışı alandadır. Ayrıca, sinyal transdüksiyonu AMP kinaz merkezi mediyatör olmak üzere klasik protein kinaz yolları ile olur (50).

Reseptörler ilk olarak özellikle kas hücreleri (AdipoR1) ve karaciğer hücrelerinde (AdipoR2) belirlenmiştir (50). Fakat insanda vücut içinde herhangi bir yerde bulunabilir. Globüler yapıda ve tam uzunluktaki adiponektin her iki reseptöre bağlanır ve AMP kinaz aktivasyonu, PPAR gama aktivasyonuna ve bunların arkasından glukoz Emilimi ile yağ asidi oksidasyonuna aracılık eder. Kasta, AdipoR1'in insülin reseptörleri ile ilişkili olduğu ve bu sayede insülin sinyal transdüksiyonunu sağladığı saptanmıştır. Bu da adiponektinin insülin direncini düzeltmedeki rolü için ileri sürülen mekanizmadır. Ayrıca hücre içine glukoz alımı GLUT4'ün (*glucose transporter 4*) ekspresyonunun uyarılması ile kolaylaşır ve bu da insülin duyarlılığına katkı sağlar. Bununla birlikte leptine benzer olarak adiponektinin metabolik etkilerinin çoğu, merkezi sinyal molekülü olan AMP kinazın aktivasyonu ile olur. AMP kinazın aktivasyonu, PPAR-gama ekspresyonuna yol açar ve yağ asidi oksidasyonu ile glukoz alım enzimlerinin ekspresyonunu uyarır. Bu olayın adiponektin ile oluşan artmış insülin duyarlılığından sorumlu ana moleküler mekanizma olduğuna inanılmaktadır (35,51).

Aynı şekilde adiponektin etkisinin düzenlenmesi kısmen adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunu kontrol ederek yapılabilir. İlginç olarak, obezite adiponektin reseptörünün salınımını azaltır ve/veya reseptör sonrası sinyal iletimini zayıflatır ve bu şekilde insülin direncine katkı sağlayabilir (52).

Reseptör ekspresyonu; açlıkta artar ve yeniden beslenen farede tekrar azalır ve adiponektin duyarlılığı ile ilişkilidir. Diyabet ve insülin tedavisi AdipoR1'i azaltırken farede AdipoR2'nin sabit kaldığı görülmüştür. Özellikle AdipoR1 ekspresyonunun farelerde insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiş ve bu insanlarda da kanıtlanmıştır (35,53).

Adiponektinin düzenlenmesi

Dolaşımdaki adiponektin seviyeleri çok sıkı kontrol edilir ve neredeyse tamamen sabit tutulur. Önemli bir metabolik düzenleyici olarak, metabolik stres durumlarında ve metabolik ve/veya immün fonksiyonların düzenlenmesinde görevli bir çok hormon ve faktörler ile düzenlenir (54). İnsülinin adiponektin seviyesini insan ve kemirgenlerde hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak azalttığı saptanmıştır. Güçlü PPAR-gama agonistleri olan tiyazolidindionlar adiponektin ekspresyonunu artırır (55).

Adiponektin düzenlenmesi üzerinde önemli etkisi olan diğer faktörlerin çoğu inhibitör etkiye sahiptir. Bunlar; katekolaminler, glukokortikoidler, sitokinler (IL-6 ve TNF-alfa), prolaktin, büyüme hormonu ve androjenlerdir (35).

Özetle; insanlarda yapılan klinik çalışmalar, genetik çalışmalar, deneysel hayvan çalışmaları ve modelleri ve *in vitro* çalışmalar, etkileyici biçimde adiponektinin obezite ilişkili bozukluklar ve metabolik sendromların (özellikle tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık patogenezi) oluşumundaki koruyucu etkisini kanıtlamaktadır.

Çeşitli *in vitro* çalışmalar adiponektinin inflamasyon cevabının inhibisyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Adiponektinin antiaterojenik potansiyeli de oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar plazma adiponektin düzeyinin prediyaliz ve SDBY döneminde arttığı, KVH'larla da negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Adiponektindeki bu artışın adiponektin klirensindeki bozulmadan mı kaynaklandığı, yoksa kompensatuar

mekanizmanın bir komponenti olarak artmış kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik mi olduğu tam olarak açıklanamamıştır.

Zocalli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromlu vakalarda adiponektin düzeylerinin normalden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Tip 1 diyabetik böbrek yetmezliği olan vakalarda da adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu ve GFD ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da böbrek nakli öncesi hemodiyaliz hastalarının adiponektin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu ve başarılı nakil sonrası GFD'nin artmasıyla birlikte adiponektin düzeylerinin kontrol grubunun değerlerine ulaştığı gösterilmiştir.

Bu nedenle, adiponektinin etki mekanizması ve düzenlenmesinin daha iyi açıklanması (özellikle obezitede adiponektin ekspresyonu inhibitörlerinin belirlenmesi) obeziteyle ilişkili hastalıklar için müdahale stratejileri geliştirirken yeni ve güçlü hedefler yaratmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, adiponektin analoglarının geliştirilmesi insülin duyarlılığını artırmada ve aterosklerotik hastalıkları önlemede klinik açıdan umut vericidir.

RESİSTİN

Resistinin adipositlerden salınan yeni bir faktör olarak keşfi ve insülin duyarlılığına etkisinin saptanması, adiposit-obezite-insülin direnci patogeneğinde yeni bir mekanizmanın ortaya çıkmasını sağlamıştır(56). Halen, resistinin biyolojik etkisi ve regülasyonu tam açıklanamamıştır. İnsülin direncindeki mediatör farelerde kanıtlanmış olmakla birlikte insanlarda halen tartışmalıdır.

Resistin, 3 farklı grup ve birbirinden bağımsız 3 farklı deneysel çalışma sonucu keşfedilmiştir. İlki, tiyazolidindionların hedef belirleme çalışmaları, diğeri yağ dokusundan salınan faktörleri belirleme amaçlı yapılan çalışmalar ve sonuncusu da inflamatuvar proteinlere homolog olarak bulundu (57). Resistin 12,5 kDa'luk sisteinden zengin bir peptiddir. İnsanda resistin peptidi

114 amino asitten oluşur; 17 amino asitlik sinyal peptidi, 37 amino asitlik değişken kısım ve korunmuş C terminali mevcuttur (58).

Fare ve insan resistini amino asit düzeyinde %59 benzerlik taşısa da ekspresyon paterni önemli oranda farklıdır. Farelerde resistin esas olarak adiposit farklılaşması ve yağ dokusunun hacmi ile orantılı olarak beyaz yağ dokusundan salınır (57). Bir çalışma dışında resistinin insanlarda yağ dokusundan salındığı gösterilememiştir. İnsanlarda, kemik iliği ve periferik mononükleer hücrelerden yüksek miktarda üretilmekte ve salınmaktadır(59). Ayrıca daha düşük oranda akciğer (59), plasental doku (60) ve pankreas beta hücrelerinden de eksprese edilmektedir (61).

Serum resistin seviyeleri obeziteli kemirgen modellerinde yüksek bulunmuştur (57). Ancak bazı çalışmalarda da, obez kemirgen modellerde resistin ekspresyon ve salınımı azalmış olarak bulunmuştur. Resistin artışı ile insülin direnci arasında kemirgenlerde ilişki vardır, bu da resistinin obezite ilişkili insülin direncindeki potansiyel rolüne işaret eder (62).

Ancak, resistinin obezite ve/veya insülin direnci ile ilişkisi insanlarda tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda resistin ile obezite ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmış olmasına rağmen diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (62). Bununla birlikte yeni çalışmalar resistin ile obezite ve tip 2 DM arasında ilişki olduğunu ortaya koydu. Ancak, çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar resistin düzeylerinin pubertal gelişimle ilişkili olarak değiştiği, metabolik parametreler ile ise değişmediği şeklindedir (63).

Benzer olarak, genetik çalışmalarda da resistin polimorfizmi ile obezite, diyabet ve diğer farklı fenotipler arasındaki ilişki net değildir (62). Bununla birlikte Finlandiya ve Japon kohortlarında yapılan ve resistin promotoruna odaklanan birkaç çalışma -420C>G polimorfizmi ile vücut yağlanması ve tip 2 diyabet arasında ilişki belirledi (64).

Resistinin düzenlenmesi

Resistin, beslenme ve hormonal durumlar ile sıkıca kontrol edilir. Resistin açlık durumlarında glukoz ve insülin ile paralel olarak düşüktür ve beslenme sonucu yeniden depolanır. Promotor bölge, ADD1/SREBP1c, C/EBP alfa ve sterol düzenleyici bağlama elementleri gibi adipojenik transkripsiyon faktörleri için varsayılan bağlayıcı alanlar içerir (65). İnsülinin, resistin gen ekspresyonunu 3T3-L1 adipositlerde baskıladığı ve hipergliseminin resistin ekspresyonunu artırdığı gözlemlenmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (ki bunların adipogenezi uyardığı bilinmekte) resistin gen ekspresyonunu baskılar (66).

İnsülin duyarlılığındaki rol ile uyumlu olarak, tiyazolidindionlar da *in vitro* ortamda resistin ekspresyonunu azaltır. Bununla birlikte *in vivo* etkiler aynı oranda açık değildir, kemirgenlerde hem aktivasyon hem de baskılanma gözlenmiştir. Resistin üzerine etkili diğer endokrin mediyatörler; katekolaminler, growth hormon (GH) veya endotelin-1'dir ve hepsinin uyarıcı etkisi vardır. Resistin doku seviyesi insülin, TNF α gibi sitokinler, endotelin-1 ve deksametazon ile azalır. Büyüme hormonlarının, gonadal hormonların ve DHEA'nın artışı, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 gibi bazı proinflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ile artar. Moleküler düzeyde retinoik asidin resistin gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir, bu da resistin düzenlenmesinde baskılayıcı bir yolak demektir (35).

İlk çalışmalarda adiposit ve miyosit *in vitro* hücre modellerinde resistinin, glukoz alımını azaltarak glukoz homeostazı üzerinde negatif yönde etki gösterdiği görülmüştür (35,57). Ayrıca, dışardan verilen resistinin normal farede glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile sonlandığı ve nötralizan antikolar ile resistin etkisi bloke edildiğinde obez kemirgenlerde insülin direncinin düzeldiği gözlenmiştir (57). Resistinin insülin sinyalini nasıl inhibe ettiğine dair olası bir mekanizma SOCS3'ün (*suppressor of cytokine signaling 3*) indüksiyonudur (67). Bu çalışmalar resistinin en azından kemirgenlerde insülin direncine katkı sağladığını göstermiştir. Resistin, adipogenezi baskılar ve adiposit sayısını ve lipid içeriğini düzenlediği gibi yağ asidi/trigliserid

döngüsünü hızlandırarak adiposit metabolizmasını düzenler böylece fare ve insanlarda adiposit biyolojisini direkt etkilemiş olur (68). Resistin, fare hipofizi ve hipotalamusta arkaut nükleusta bir miktar eksprese olur. İlginçtir; ekspresyon obez, leptin eksikliği bulunan farelerde, distrofik farelerde ve hipotalamus lezyonu bulunan hayvanlarda azalır, bu da leptin ile bir ilişkiye işaret eder (35). Resistinin hipotalamusta katekolamin salınımını baskılayarak beslenmenin santral mekanizmasına etkisi de önerilmiştir, ancak bu konu çok iyi çalışılmamıştır.

Bir bileşiğin tüm organizmadaki etkilerini değerlendirmek için deneysel hayvan modelleri çok uygundur ve resistin biyolojisine daha derin bir bakış sağlarlar. Resistin geninin farelerde ortadan kaldırılması, öngörülen fenotipik değişiklikler ile sonuçlanmamıştır. İşlem yapılan farede artmış açlık glikozu saptanmıştır, ancak glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı normaldir, bunlar ancak fare yüksek yağlı bir diyetle beslendiğinde bozulmuştur (69).

Obeziteyle ilişkili insülin direnci için resistinin fizyolojik ve patofizyolojik rolü insanlarda farelerde olduğu kadar açık olmasa da, ve biyolojisi insanlarda farelere göre epey farklı olsa da ortaya çıkan görüşler resistinin insanlarda inflamatuvar durumlardaki rolünü göstermektedir. Bu durumlar resistinin mononükleer hücrelerden salınımını ile uyumludur. İnsanlardaki klinik çalışmalarda resistin seviyeleri BMI'den bağımsız olarak inflamatuvar belirteçler ve aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili saptanmıştır. Benzer olarak resistin, endotoksin ve sitokinler ile uyarılabilir. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da resistinin inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi gösterilmiş hatta kardiyovasküler hastalık için belirleyici olduğu belirtilmiştir (70).

Hücrese seviyede resistinin, proinflamatuvar sitokinleri aktive ederek güçlü pro-inflamatuvar etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar uyarımın yanında, insan düz kas hücrelerinin ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ve aktivasyonuna öncülük eder ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır (71). Fonksiyonel olarak resistinin endotel bağımlı veya bağımsız olarak damar genişlemesini azalttığı gösterilmiştir (örneğin;

endotel hücrelerinde eNOS ekspresyonunu azaltarak). Tüm bu bulgular resistinin ateroskleroz ile direkt ilişkili olduğunu göstermektedir (72).

Bundan dolayı, resistinin mononükleer hücrelerden salındığı ve obezitenin aktive inflamatuvar kaskatlar ile düşük dereceli bir inflamasyon olduğu düşünüldüğünde, aslında metabolik sinyaller, inflamasyon ve ateroskleroz arasında moleküler bir bağlantı oluşturduğu söylenebilir.

Özetle, resistinin biyolojisi insan ve farelerde farklı gözükmemektedir ve çoğu özelliği hala tartışmalıdır. Farelerde, resistinin insülin etkisini antagonize ettiği görülmekte ve PPAR gama agonistleri ile baskılanmaktadır. Bunun yanında, insanlardaki çalışmalar resistin ile insülin duyarlılığı arasında zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur, bu da resistinin insanlarda obezite ve insülin direnci arasında önemli bir bağlantı noktası olmasının zayıf bir ihtimal olduğunu gösterir. Diğer yandan, resistinin inflamatuvar kaskadlarda rolü hakkında kanıtlar artmaktadır.

Karotis ultrasonografi ile aterosklerozun değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalıkların ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Fakat, arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz seyreden uzun bir süreçte gelişir. Bu süreç yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis arterlerin intima-media kalınlığının ölçülmesiyle saptanabilir. Non-invazif olması, ucuz olması, güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle giderek artan oranlarda aterosklerozun değerlendirilmesinde bu yöntem kullanılmaktadır. Karotis arterler, yüzeysel olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır. Aterosklerotik lezyonların değerlendirilmesinde rezidüel lümen boyutunun yanında duvar kalınlığının da ölçülmesi önemlidir. Ultrasonografiyle ölçülebilen intima-media kalınlığı gerek intimadaki aterosklerotik hadiseyi ve gerekse medial hipertrofiyi yansıtmaktadır. Otopsi çalışmalarında in vivo olarak ana karotis arterin B-mod ultrasonografi ile intima-media kalınlığı ölçümünün, invitro olarak hem B

mod ultrasonografi ile, hem de histolojik teknikle yapılan ölçümlerle anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (73). Toplumda İMK'nın ortalama değeri 0.4-1mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01-0.03 mm artış olmaktadır. Artmış karotis arter İMK'ı bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile de ilişkilidir (yaş, diyabetes mellitus, sigara, HT, hiperlipidemi vs). Daha önce KVH öyküsü olmayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde yüksek İMK değerlerinin artmış kalp krizi ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Karotis İMK'nın aterosklerozun yaygınlığı ve derecesini yansıttığı ve koroner arter aterosklerozu ile iyi korelasyon gösterdiği geniş bir otopsi serisinde de gösterilmiştir. Sonuç olarak, bu teknik subklinik aterosklerotik KVH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (75).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda, etik kurul onayı alınmasını takiben temmuz 2007 ile kasım 2007 tarihleri arasında toplam 86 denek ile yapıldı. Denekler iki ayrı grupta toplandı. İlk grup prediyaliz ve diyaliz hastalarından oluşan toplam 52 kişilik kronik böbrek hastaları grubuydu(çalışma grubu). Bu gruptaki hastaların tümünün GFR'si 60ml/dk'nın altındaydı (Evre 3-5 KBH grubu). Diyaliz grubunu en az 3 aydır RRT almakta olan hastalar oluşturdu. Bu hastaların ortalama 100-200cc/gün kadar idrar çıkışları mevcuttu. Hastaların ortalama RRT süreleri $50\pm 47,17$ ay idi. Ortalama KBY süresi ise $60,46\pm 47,53$ aydı. Çalışma grubu 26'sı erkek, 26'sı kadın toplam 52 denekten oluşmaktaydı. Diğer grup ise kendilerini sağlıklı olarak ifade eden, bilinen herhangi bir hastalığı ve özellikle de böbrek hastalığı anamnezi ve bulgusu olmayan bireylerden oluşan kontrol grubuydu ve bu grup 17'si erkek, 17'si kadın toplam 34 denekten oluşmaktaydı. Çalışmamızda yaş aralığı 18 ile 80 arasında sınırlandırılmıştır. Diyabeti bulunanlar çalışma dışı tutulmuştur. Tüm hastalardan sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm bireyler hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), KAH, periferik arter hastalığı (PAH), kardiyak ve serebravasküler hastalıklar ve semptomları yönünden (angina, MI hikayesi, SVO hikayesi, KKY, aort, koroner ve periferik arter hastalığına yönelik dökümanente edilmiş hastalıklar ve geçirmiş olduğu operasyonlar) sorgulandı. Dökümanente edilmiş aterosklerotik kalp damar hastalığı, periferik damar hastalığı bulunanlar ile bu hastalıklara yönelik semptomu olanlar çalışmaya alınmadı. Sigara alışkanlığı olup olmadığı kaydedildi. Akut böbrek yetmezliği (ABY) şüphesi taşıyanlar, kontrast maddeye maruziyet hikayesi (son bir ay içinde) olanlar, infeksiyöz semptomları olan ve hemodinamik yönden insitabilitesi bulunanlar çalışmaya alınmadı. Hipertansif hastaların hastalık süreleri sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca hipertansif, hiperlipidemik ve kronik böbrek hastalarının kullandığı tüm ilaçlar ayrıntılı olarak kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin en az beş dakika oturur pozisyonda istirahati sonrasında kan basınçları ölçüldü. Kan basıncı 140/90mmHg ve/veya üzerindeki hastalar ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar hipertansif hasta olarak kabul edildi. Serum total kolesterolü \geq 200mg/dl ve/veya trigliseridi \geq 150mg/dl ve/veya lipid düşürücü ilaç kullananlar hiperlipidemik hasta olarak kabul edildi. Kilo, boy ve bel çevreleri ölçüldü. Kilo (kg)/ boy (m)² formülüyle vücut kitle indeksi (BMI) hesaplandı. Tüm hastaların fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Alt ve üst ekstremitelerde nabız defisiti, abdominal veya karotis üfürümü olup olmadığına özellikle dikkat edildi.

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya alınan tüm deneklerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 8'de kan ve idrarları alındı. Hemodiyaliz hastalarının kanları hafta ortası diyaliz günü işlem öncesi, CAPD hastalarının kanları karın boşken sabah 8-10 arasında alındı.. Adiponektin ve resistin için antikoagülan içermeyen tüplere alınan 5'er cc kan 7 dakika 4000 devir/dakika hızla çevrilerek serumları ayrıştırıldıktan sonra tümü birlikte çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Diğer laboratuvar analizleri günlük çalışıldı. Görüntüleme tekniği kan alındıktan sonra 2 saat içinde gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan yöntemler:

- a) Tam kan; flow sitometrik yöntemle,
- b) Açlık kan şekeri, kreatinin, total protein, albümin, serum lipitleri; enzimatik kolorimetrik yöntemle,
- c) Üre/BUN; kinetik UV fotometrik yöntemle (BUN:mg/dl Üre x 0,467),
- d) AST ve ALT; UV fotometrik yöntemle,
- e) CRP; immünoturbidimetrik yöntemle,
- f) İnsülin; solid faz çift bölge kemilüminesan immunometrik yöntemle,
- g) Sodyum, potasyum ve klor; iyon selektif elektrod yöntemiyle,

Kullanılan cihazlar:

- a) İnsülin: İmmulite 2000

- b) Tam kan: Sysmex XT 2000İ
c) Diğerleri: Modular P, Roche/Hitachi cihazı ile çalışılmıştır.

İnsülin direnci indeksi (HOMA-R): Açlık kan şekeri (AKŞ) x insülin / 405 formülüyle hesaplanmış ve >2,5 olan değerler insülin direnci müspet olarak tanımlanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan bireylerin tümünün glomerüler filtrasyon hızı kısaltılmış MDRD yöntemiyle (The modification of diet in renal disease) hesaplanmıştır. Bireyler optimal şartlarda 24 saatlik idrar toplayamadıkları için GFR, MDRD yöntemi ile ölçülmüştür. Diyaliz hastalarında MDRD ile hesaplanan GFR'nin gerçekte olduğundan daha yüksek ölçüleceği göz önünde bulundurulmuştur.

MDRD formülü; $GFR (mL/dk/1.73 m^2) = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadınsa})$ şeklindedir.

Serum adiponektin düzeyi ($\mu g/ml$ olarak) yarışmalı ELISA yöntemi ile, resistin düzeyi ise biotin işaretli antikor temelli sandviç enzim immün yöntem ile (ng/ml olarak) ticari kitler kullanılarak (*BioVendor Lab. Med. Inc.*) ölçüldü.

Karotis İntima-Media Kalınlığı (İMK) Ölçümü

Subklinik aterosklerozun göstergesi olarak karotis arterlerin intima-media kalınlığı (İMK) ölçülmüştür. Deneklerin karotis arter ultrasonografileri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tek bir Radyolog tarafından yapılmıştır. Ölçümlerde Toshiba Nemio 20 yüksek rezolusyonlu B-mod ultrasonografi ve 8 mHz prob kullanılmıştır. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm İMK olarak ifade edilmiştir. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda iken bilateral olarak ana karotis arter düzeyinde (bulbusun 2 cm proksimalinde), bulbus düzeyinde ve internal karotis arterlerin her birinden 3'er ölçüm olmak üzere her hasta için toplam 18 ölçüm yapılarak ortalaması alınmış ve o hastaya ait İMK değeri olarak belirlenmiştir. Aterom plağı görülen yerden ölçüm yapılmamıştır. Görüntülemeler aksiyal ve longitudinal planda yapılarak, ölçümlerde posterior duvar kullanılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda istatistiksel analizler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda " SPSS for Windows versiyon 10.0 Statistics" modülünde gerçekleştirildi. Kullanılan istatistiksel yöntemler;

- 1) Pearson korelasyon katsayısı
- 2) Spearman korelasyon katsayısı
- 3) Mann Whitney U testi
- 4) İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi
- 5) Ki-kare testi
- 6) Kruskal-Wallis varyans analizi
- 7) Tek yönlü varyans analizi
- 8) Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi

İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kontrol, prediyaliz ve diyaliz hastalarından oluşan toplam 86 denek ile yapıldı. Kontrol grubu 34 (%39.8), prediyaliz grubu 35 (%40.7), diyaliz grubu ise 17 (%19.8) bireyden oluşmaktaydı. Diyaliz hastalarının 10'u HD, 7'si PD tedavisi alıyordu. Çalışma grubundaki hastaları etiyolojilerine göre sınıflandırdığımızda en büyük grubu glomerüler hastalıklar ve taş hastalıklarının oluşturduğu görüldü (Tablo 4). Çalışmamızda gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak farklılık mevcuttu. Fakat cinsiyet, BMİ ve bel çevresi ortalamaları yönünden farklılık yoktu. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 5'de belirtilmiştir. Tablo 6'da ise tüm KBY hastaları (prediyaliz+diyaliz) toplu halde karşılaştırıldı. Gruplar arası yaş dağılım farklılığı bu değerlendirmede de mevcuttur. Fakat cinsiyet, bel çevresi, BMİ, HOMA-R, serum lipid düzeyleri ve sigara içicilik oranları açısından iki grup benzerlik göstermektedir.

Tablo-4: Hastaların kronik böbrek hastalığı nedenleri

	N	(%)
Glomerüler hastalıklar	18	34.6
Taş hastalığı	15	28.8
Etyolojisi bilinmeyenler	10	19.2
Hipertansif nefropati	4	7.7
Obstrüktif üropati	3	5.8
Kr. tübülointerstisyel nefrit	2	3.8
Toplam	52	100

Tablo-5:Hastaların klinik karakteristik özellikleri

	Kontrol	Prediyaliz	Diyaliz	
	n=34	n=35	n=17	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	P
Yaş (yıl)	39.8±10.5	52.5±17.3	45.2±11.3	0.004
Cinsiyet (kadın/erkek)	17/17	21/14	5/12	>0.05
BMI (kg/m ²)	27.8±4.5	26.9±5.7	24.1±4.5	>0.05
İMK (mm)	0.48±0.16	0.78±0.24	0.75±0.23	0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.7±0.1	2.9±1.5	9.0±1.8	0.0001
Kreat. klirensi (ml/dk)	109.4±24.0	25.7±12.2	6.4±1.5	0.0001
Adiponektin (µg/ml)	4.9±2.5	18.8±12.7	33.7±30.5	0.0001
Resistin (ng/ml)	8.4±2.8	15.5±3.7	17.7±3.0	0.0001
HOMA-R indeksi	2.2±1.3	2.5±1.0	3.0±1.9	>0.05
Total kolesterol (mg/dl)	179.5±35.7	184.8±40.8	193.2±38.2	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	141.8±83.2	145.9±98.8	196.9±166.6	>0.05
LDL (mg/dl)	104.0±29.7	102.6±33.0	108.2±34.2	>0.05
CRP (mg/L)	0.2±0.2	0.69±1.0	0.7±1.6	0.018
Albümin (gr/dl)	4.5±0.3	4.2±0.4	4.3±0.4	0.008
Kalsiyum (mg/dl)	9.3±0.4	8.9±0.7	9.5±0.7	0.013
Fosfor (mg/dl)	3.4±0.5	4.1±0.8	5.0±1.5	0.0001
Lökosit (mm ³)	7865±3015	7630±2654	6673±1681	>0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13.6±1.9	12.0±1.8	12.0±1.7	0.001
Hemotokrit (%)	41.0±4.6	36.1±6.9	37.1±6.0	0.001
Sistolik KB (mmHg)	116.1±12.3	134.8±21.1	133.5±32.2	0.0001
Bel çevresi (cm)	92.6±9.8	90.7±13.2	90.3±15.1	>0.05
Hipertansiyon (+/-)	2/32(%6)	26/9(%74)	11/6(%64)	0.0001
Hiperlipidemi (+/-)	11/23(%32)	18/17(%51)	13/4(%76)	0.011
Sigara (+/-)	10/24(%29)	5/30(%14)	4/13(%23)	>0.05

Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Tablo-6: Tüm kby hastalarının kontrol hastaları ile karşılaştırması

	Kontrol hastaları	KBY hastaları	P
	n=34	n=52	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	39.8±10.7	49.9±15.6	0.002
Cinsiyet (kadın/erkek)	17/17	26/26	>0.05
BMI (kg/m ²)	27.4±4.0	26.4±5.7	>0.05
İMK (mm)	0.46±0.13	0.76±0.24	0.0001
Kreatinin (mg/dl)	0.7±3.4	5.0±0.1	0.0001
Kreat. klirensi(ml/dk)	110.8±25.1	19.1±13.6	0.0001
Adiponektin (µg/ml)	4.9±2.7	24.0±21.8	0.0001
Resistin (ng/ml)	8.5±3.0	16.6±3.7	0.0001
HOMA-R indeks	2.2±1.4	2.7±1.5	>0.05
Total kolesterol (mg/dl)	175.1±27.7	189.6±41.3	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	149.2±90.5	165.2±133.7	>0.05
LDL (mg/dl)	102.9±24.5	106.4±34.0	>0.05
CRP (mg/L)	0.2±0.2	0.73±1.3	0.004
Albümin (gr/dl)	4.4±0.3	4.2±0.4	0.003
Kalsiyum (mg/dl)	9.3±0.5	9.1±0.8	>0.05
Fosfor (mg/dl)	3.4±0.5	4.3±1.20	0.0001
Lökosit (mm ³)	7494±2506	7234±2491	>0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13.4±2.0	12.1±1.8	0.0001
Hemotokrit (%)	40.6±4.7	37.2±5.4	0.0001
Bel çevresi (cm)	92.2±10.1	91.0±14.1	>0.05
Hipertansiyon (+/-)	2/32	37/15	0.0001
Hiperlipidemi (+/-)	11/23	31/21	0.016
Sigara (+/-)	10/24	9/43	>0.05

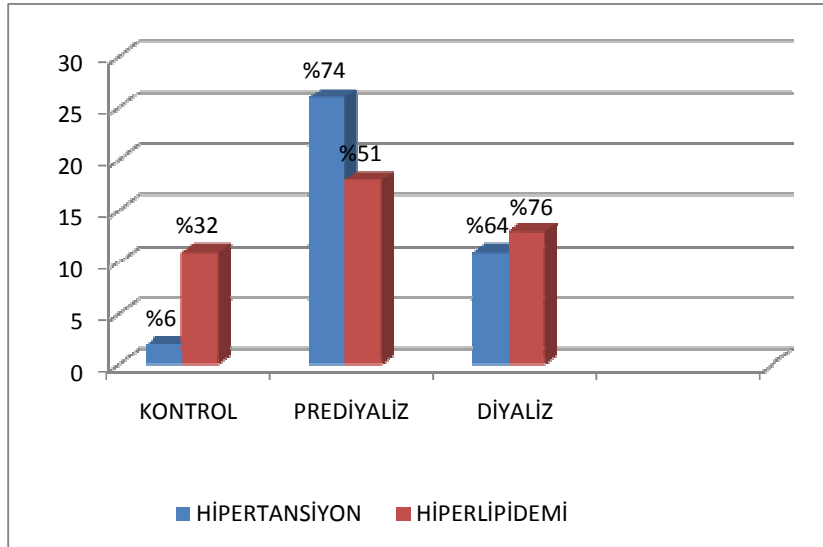
Ort: Ortalama, SD: standart deviasyon

Çalışmaya alınan tüm bireylerden 39'u (%45.3) hipertansifti ve bunların 30'u (%34.9) antihipertansif tedavi almaktaydı. Yine tüm bireylerin 42'si (%48.8) hiperlipidemikti ve sadece 5 (%5.8) kişi lipit düşürücü tedavi almaktaydı (Tablo 7).

Tablo-7: Bireylerin antihipertansif ve lipit düşürücü ilaç kullanma oranları

	Kontrol	Prediyaliz	Diyaliz
Antihipertansif	2/34 (%6)	23/35 (%65)	5/17 (%29)
Lipit düşürücü	1/34 (%3)	3/35 (%8)	1/17 (%6)

Gruplar arasında da hipertansiyon ve hiperlipidemi oranları yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Kontrol grubunun %6'sı, prediyaliz grubunun %74'ü, diyaliz grubunun ise %64'ü hipertansifti ($P<0.0001$). Prediyaliz ile kontrol ve diyaliz ile kontrol grupları arası karşılaştırmalarda da sistolik kan basıncı ortalamaları yönünden anlamlı farklılık gözlemlendi. Prediyaliz ile diyaliz gruplarının ortalama sistolik kan basınçları yönünden yapılan karşılaştırmalarında ise istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. Hiperlipidemi oranları ise kontrol, prediyaliz ve diyaliz grubunda sırasıyla %32, %51 ve %76 idi (Şekil 2). Totalde çalışmaya alınan tüm deneklerin %48.8'inde hiperlipidemi saptandı.



Şekil-2: Grupların HT ve HL yönlerinden karşılaştırılması

(Not: Yüzdeler kendi grubu içindeki oranlarını belirtmektedir)

HT: hipertansiyon

HL: hiperlipidemi

Çalışmamızda aterosklerozun geleneksel risk faktörleri arasında en önemlilerinden olan sigara içiciliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık arzeden bir farklılık saptanmamıştır. Sigara içicilik oranları kontrol grubunda %29, prediyaliz grubunda %14, diyaliz grubunda ise %23'dür (Tablo 5).

İnsülin direncinin göstergesi olarak baktığımız HOMA-R indekste çalışmamızda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte hem prediyaliz hem de diyaliz grubu hastalarımızın HOMA-R indeks ortalamalarının insülin direnci için sınır olarak kabul edilen 2.5 değerinin üzerinde olması dikkat çekicidir (Tablo 5).

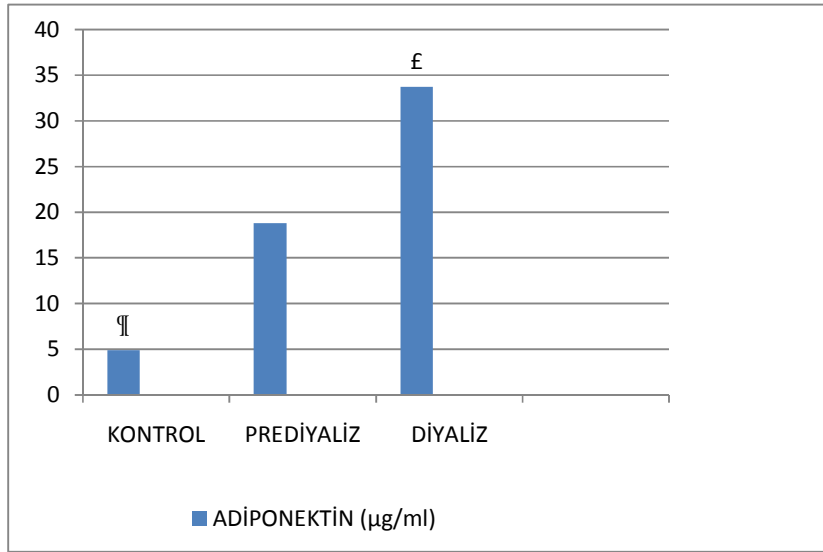
Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmalarda hem hemoglobin, hem de hematokrit ortalamalarının, kontrol grubunda, prediyaliz ve diyaliz gruplarına göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı. Prediyaliz ile diyaliz grupları arasında ise hemoglobin ve hematokrit ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunmadığı tespit edildi. Lökosit düzeyleri yönünden ise gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 5).

Çalışmamızda grupların ortalama kreatinin düzeyleri, kontrol grubunda 0.7mg/dl, prediyaliz grubunda 2.9mg/dl, diyaliz grubunda ise 9.0mg/dl idi. Ortalama kreatinin klirensi ise kontrol grubunda 109, prediyaliz grubunda 25, diyaliz grubunda ise 6ml/dk olarak saptandı. Hem kreatinin hem de kreatinin klirensi yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık mevcuttu. Her 3 grubun ortalama fosfor düzeyleri yönünden istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu gözlemlendi (prediyaliz-diyaliz, prediyaliz-kontrol, diyaliz-kontrol grupları arasında fosfor yönünden farklılık mevcuttu). Ortalama serum kalsiyum düzeyleri yönünden ise sadece prediyaliz ile diyaliz grubu arasında istatistiksel farklılık mevcuttu (Tablo 5).

Serum CRP düzeyleri prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Albümin düzeyleri ise kontrol grubunda

prediyaliz ile diyaliz grubuna göre kısmen yüksek saptandı. Hem CRP hem de albümin benzer şekilde prediyaliz ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermekte, prediyaliz-diyaliz ve diyaliz-kontrol grupları arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 5).

Çalışma modelimizde, adiponektin düzeyi ortalamaları yönünden gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda, kontrol grubuna göre (4.9 ± 2.5), prediyaliz (18.8 ± 12.7) ve diyaliz (33.7 ± 30.5) gruplarının daha yüksek ortalama adiponektin düzeylerine sahip olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre daha düşük adiponektin düzeyleri saptanmasına rağmen bunun istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığı görüldü (Şekil 3).

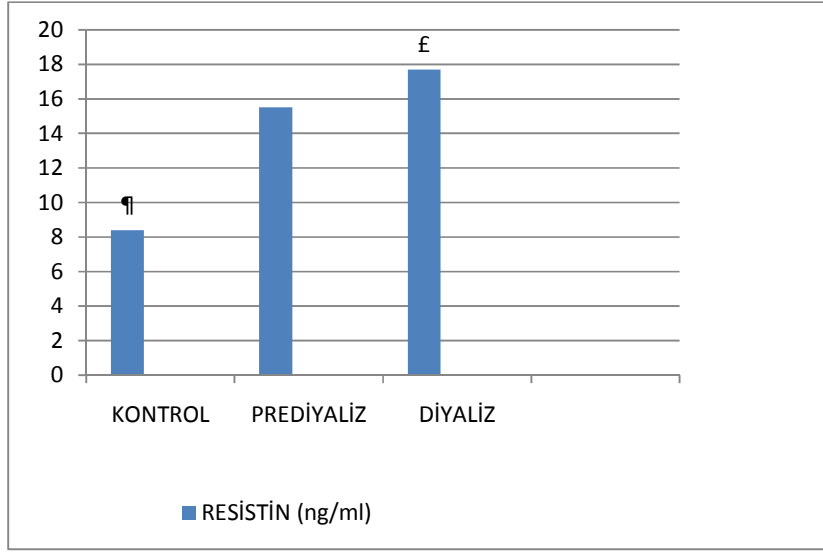


Şekil-3: Grupların ortalama adiponektin düzeyleri (µg/ml)

¶: kontrol-prediyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

£: kontrol-diyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

Serum resistin düzeyi ortalaması ise kontrol grubunda (8.4 ± 2.8), prediyaliz (15.5 ± 3.7) ve diyaliz (17.7 ± 3.0) gruplarına göre daha düşüktür ve bu istatistiksel olarak anlamlılık arz etmemektedir. Prediyaliz grubunda diyaliz grubuna göre daha düşük resistin düzeyleri saptanmasına rağmen bunun istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığı görüldü (Şekil 4).

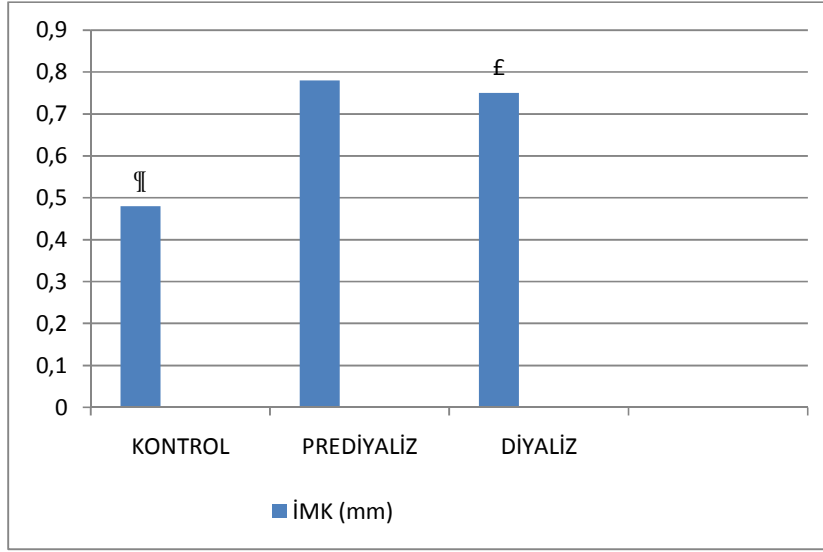


Şekil-4: Grupların ortalama resistin düzeyleri (ng/ml)

¶: kontrol-prediyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

£: kontrol-diyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

Çalışma gruplarının İMK ölçümlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında prediyaliz ve diyaliz gruplarının kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu belirlendi. Kontrol, prediyaliz ve diyaliz gruplarının ortalama İMK değerleri sırasıyla 0.48 ± 0.16 , 0.78 ± 0.24 , 0.75 ± 0.23 mm idi. İstatistiksel olarak da kontrol grubunun, diyaliz ve prediyaliz gruplarından farklılık gösterdiği belirlendi, prediyaliz ile diyaliz grubu arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 5).



Şekil-5:Grupların ortalama İMK düzeyleri (mm)

¶: kontrol-prediyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

£: kontrol-diyaliz grubu arasında anlamlı farklılık mevcut

KBY hastalarında İMK, adiponektin, resistin, fosfor ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Albümin, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ise kontrol grubuna göre KBY grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. KBY hastalarının %71'i, kontrol hastalarının ise %6'sı hipertansifti ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşımaktaydı ($P=0.0001$). Çalışma grubunun %60'ı, kontrol grubunun ise %32'si hiperlipidemikti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($P=0.016$) (Tablo 6).

Çalışma modelimizde kronik böbrek yetmezliği hastaları grubuna (prediyaliz+diyaliz) HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin parametreleri yönünden korelasyon analizi uyguladık. Aşağıdaki tabloda da görüldüğü üzere (Tablo 8) adiponektinin HOMA-R ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edildi. Adiponektin kreatinin klirensi ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon göstermekte idi. Adiponektin ile kreatinin arasında istatistiksel anlamlılık sınırına yakın ($P=0.053$) pozitif yönde korelasyon saptandı. Resistin, kreatinin ile pozitif, kreatinin klirensi ile negatif yönde

korelasyon gösterdi. İntima-media kalınlığı ise albümin ile negatif yönde, yaş ile ise pozitif yönde korelasyon gösterdi.

Tablo-8: Tüm KBY hastalarının korelasyon analizi sonuçları

	HOMA-R		ADİPONEKTİN		RESİSTİN		İMK	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	-0.069	0.630	-0.114	0.428	-0.152	0.293	0.624	0.0001
Bel çevresi (cm)	0.049	0.731	-0.187	0.189	-0.023	0.871	0.256	0.066
BMI (kg/m ²)	0.100	0.483	-0.061	0.669	-0.012	0.936	0.009	0.952
İMK (mm)	0.018	0.902	0.070	0.626	-0.086	0.553	1.000	.
Kreatinin (mg/dl)	0.019	0.896	0.273	0.053	0.368	0.009	-0.115	0.417
Krea.Klirensi(ml/dk)	-0.081	0.571	-0.298	0.034	-0.337	0.017	0.128	0.366
Adiponektin (µg/ml)	0.286	0.044	1.000	.	0.045	0.758	0.070	0.626
Resistin (ng/ml)	0.197	0.175	0.045	0.758	1.000	.	-0.086	0.553
HOMA-R indeksi	1.000	.	0.286	0.044	0.197	0.175	0.018	0.902
T.kolesterol(mg/dl)	-0.093	0.521	0.064	0.659	-0.241	0.092	0.107	0.454
Trigliserid (mg/dl)	0.034	0.810	-0.098	0.496	-0.056	0.698	0.128	0.367
LDL (mg/dl)	-0.071	0.626	0.042	0.773	-0.199	0.170	0.120	0.405
CRP (mg/L)	0.016	0.912	-0.117	0.213	0.123	0.393	0.204	0.146
Albümin (gr/dl)	-0.100	0.483	-0.027	0.848	-0.098	0.498	-0.352	0.011
Kalsiyum (mg/dl)	0.151	0.296	0.176	0.221	0.116	0.426	0.031	0.828
Fosfor (mg/dl)	-0.048	0.743	0.094	0.514	0.166	0.254	-0.124	0.388
Hemotokrit (%)	0.116	0.418	0.050	0.727	-0.075	0.603	-0.048	0.734
Lökosit (mm ³)	0.105	0.462	-0.099	0.488	0.040	0.783	0.021	0.884
Hemoglobin (gr/dl)	-	-	0.006	0.965	-0.155	0.283	0.031	0.825

KBY hastalarında kategorik değişkenlerin (cinsiyet, hipertansiyon ve sigara içiciliği) HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin parametreleri ile yapılan analizinde sadece adiponektinin erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi, diğer parametrelerde farklılık tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo-9: Tüm KBY hastalarında kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri

	HOMA-R		Adiponektin		Resistin		İMK	
	Ort	P	Ort	P	Ort	P	Ort	P
Cinsiyet (K/E)	2.8/2.6	0.821	29.3/18.5	0.004	16.2/16.4	0.869	0.73/0.79	0.058
Hipertansiyon(+/-)	2.7/2.5	0.741	26.6/18.2	0.116	16.2/16.8	0.538	0.78/0.71	0.731
Sigara (+/-)	3.3/2.5	0.065	15.9/26.1	0.216	16.3/16.4	0.862	0.70/0.77	0.377

K:kadın, E:erkek, İMK: intima-media kalınlığı, Ort:ortalama

Çalışma modelimizde kontrol hastalarına da korelasyon analizi uygulandı. HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin değişkenleriyle yapılan analiz sonucunda, HOMA-R'ın bel çevresi, BMİ ve TG ile pozitif yönde, korelasyon gösterdiği saptandı. Resistin ve İMK, yaş ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi. İMK'nın ayrıca kreatinin ile pozitif, kreatinin klirensi ile negatif yönde korelasyona sahip olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo-10: Kontrol hastalarının korelasyon analizi sonuçları

	HOMA-R		ADİPONEKTİN		RESİSTİN		İMK	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	0.063	0.723	0.052	0.775	0.399	0.022	0.480	0.004
Bel çevresi (cm)	0.554	0.001	-0.036	0.842	-0.043	0.811	0.030	0.865
BMİ (kg/m ²)	0.645	0.0001	-0.018	0.922	-0.093	0.608	0.039	0.828
İMK (mm)	0.037	0.836	0.056	0.758	0.295	0.095	1.000	.
Kreatinin (mg/dl)	0.061	0.734	0.022	0.901	0.214	0.231	0.339	0.050
Krea. Klirensi (ml/dk)	-0.102	0.566	-0.150	0.406	-0.271	0.127	-0.376	0.028
Adiponektin (µg/ml)	0.007	0.969	1.000	.	0.202	0.267	0.056	0.758
Resistin (ng/ml)	-0.240	0.179	0.202	0.267	1.000	.	0.295	0.095
HOMA-R indeks	1.000	.	0.007	0.969	-0.240	0.179	0.037	0.836
Total kolesterol (mg/dl)	0.155	0.382	0.304	0.085	0.064	0.724	0.172	0.332
Trigliserid (mg/dl)	0.380	0.027	0.050	0.784	0.198	0.269	-0.022	0.901
LDL (mg/dl)	0.117	0.511	0.220	0.219	-0.169	0.347	0.223	0.206
CRP (mg/L)	0.029	0.873	0.113	0.536	-0.039	0.832	-0.032	0.860
Albümin (gr/dl)	0.004	0.983	-0.050	0.780	-0.319	0.070	-0.205	0.246
Kalsiyum (mg/dl)	0.091	0.609	0.088	0.624	0.318	0.072	0.089	0.617
Fosfor (mg/dl)	0.087	0.655	0.141	0.475	0.137	0.486	0.157	0.416
Hemotokrit (%)	-0.222	0.208	-0.080	0.657	0.051	0.777	0.176	0.320
Lökosit (mm ³)	0.210	0.234	-0.090	0.618	0.153	0.396	0.109	0.539

Kontrol hastalarında kategorik değişkenlerin (cinsiyet, hipertansiyon ve sigara içiciliği) HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin parametreleri ile yapılan analizinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo11).

Tablo-11: Kontrol hastalarında kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri

	HOMA-R		Adiponektin		Resistin		İMK	
	Ort	P	Ort	P	Ort	P	Ort	P
Cinsiyet(K/E)	2.2/2.2	0.812	5.4/4.2	0.657	8.0/8.8	0.683	0.44/0.49	0.182
Hipertansiyon(+/-)	-	0.802	-	0.606	-	0.640	-	0.513
Sigara (+/-)	2.1/2.2	0.926	4.5/4.9	0.862	9.6/7.8	0.253	0.51/0.44	0.473

Çalışma modelimizde daha geniş bir örneklemede HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin parametrelerinin etkisini incelemek için tüm hastalar + kontrol grubundan oluşan total kohort korelasyon analizine sokuldu. Bu analizde adiponektinin; kreatinin, İMK, resistin, HOMA-R ve fosfor ile pozitif yönde, kreatinin klirensi ile ise negatif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. Resistin ise; yaş, İMK, kreatinin, adiponektin, CRP ve fosfor ile pozitif, kreatinin klirensi, albümin ve hematokrit ile negatif yönde korelasyon gösterdi. İMK da, yaş, kreatinin, adiponektin, resistin ve CRP ile pozitif; kreatinin klirensi, hematokrit, albümin ile ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon gösterdi (Tablo 12).

Tablo-12: Total kohortun korelasyon analizi sonuçları

	HOMA-R		ADİPONEKTİN		RESİSTİN		İMK	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Yaş (yıl)	0.059	0.590	0.100	0.366	0.238	0.031	0.666	0.0001
Bel çevresi (cm)	0.174	0.110	-0.182	0.097	-0.091	0.411	0.115	0.292
BMI (kg/m ²)	0.212	0.051	-0.117	0.288	-0.129	0.245	-0.080	0.465
İMK (mm)	0.106	0.336	0.323	0.003	0.456	0.0001	1.000	.
Kreatinin (mg/dl)	0.120	0.276	0.487	0.0001	0.631	0.0001	0.291	0.006
Krea. Klirensi (ml/dk)	-0.184	0.091	-0.510	0.0001	-0.762	0.0001	-0.545	0.0001
Adiponektin (µg/ml)	0.273	0.013	1.000	.	0.399	0.0001	0.323	0.003
Resistin (ng/ml)	0.167	0.134	0.399	0.0001	1.000	.	0.456	0.0001
HOMA-R indeks	1.000	.	0.273	0.013	0.167	0.134	0.106	0.336
Total kolesterol (mg/dl)	-0.007	0.953	0.135	0.223	-0.025	0.826	0.150	0.172
Trigliserid (mg/dl)	0.162	0.139	-0.027	0.806	0.075	0.500	0.175	0.107
LDL (mg/dl)	-0.022	0.843	0.049	0.665	-0.102	0.360	0.124	0.263
CRP (mg/L)	0.061	0.583	-0.026	0.817	0.249	0.024	0.294	0.006
Albümin (gr/dl)	-0.105	0.339	-0.172	0.117	-0.300	0.006	-0.415	0.0001
Kalsiyum (mg/dl)	0.102	0.356	0.052	0.642	-0.019	0.867	-0.058	0.601
Fosfor (mg/dl)	0.045	0.691	0.274	0.015	0.392	0.0001	0.159	0.158
Hematokrit (%)	-0.066	0.548	-0.149	0.175	-0.315	0.004	-0.236	0.029
Lökosit (mm ³)	0.059	0.589	-0.081	0.465	0.006	0.959	0.033	0.765

Çalışma modelimizde total kohortta, kategorik değişkenlerin (cinsiyet, hipertansiyon ve sigara içiciliği) HOMA-R, İMK, adiponektin ve resistin parametreleri ile yapılan analizinde serum adiponektin düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre, hipertansiflerde hipertansif olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Resistinin de hipertansiyonu mevcut olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca HT'ü mevcut olanlarda ortalama İMK değerlerinin de hipertansif olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi (Tablo 13).

Tablo-13: Total kohortta kategorik değişkenlerin HOMA-R, adiponektin, resistin ve İMK üzerindeki etkileri

	HOMA-R		Adiponektin		Resistin		İMK	
	Ort	P	Ort	P	Ort	P	Ort	P
Cinsiyet (K/E)	2.5/2.4	0.899	20.0/12.7	0.032	13.0/13.3	0.808	0.61/0.67	0.052
Hipertansiyon(+/-)	2.7/2.3	0.254	26.0/9.0	0.0001	15.8/11.1	0.0001	0.77/0.54	0.0001
Sigara (+/-)	2.7/2.4	0.348	9.9/18.4	0.068	12.7/13.3	0.725	0.60/0.65	0.457

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde kardiyovasküler problemler en önemli ölüm nedenidir. A.B.D. başta olmak üzere tüm ülkelerde yapılan çalışmalar, diyabet ve hipertansiyonun KBY'nin etiyolojisindeki en önemli iki hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bu iki hastalık yaygın ateroskleroz oluşturmaktadır (1,3,4,76). Diyaliz teknolojisindeki hızlı ilerlemelere rağmen ateroskleroz prevalansında bir azalma kaydedilememiştir.

Ateroskleroz üzerine çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, halen önlenmesi ve tam olarak tedavisi ortaya konulamamıştır. Aterosklerozun inme, koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığına neden olduğu bilinmektedir. Ciddi mortalite ve morbiditeye yol açması bu konunun önemini ortaya koymaktadır (76,77).

Aterosklerozun birçok hastalığın gelişiminde rol oynaması, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması, bu konuya ilgiyi arttırmış, özellikle ateroskleroza bağlı komplikasyonları önleyebilmek ve bu konuda asemptomatik aşamadayken kolay uygulanabilir tetkiklerle tanı koyup gerekli önlemleri alabilmek son derece önem arzeder hale gelmiştir (78). Ateroskleroza bağlı gelişebilecek hastalıkların ortaya çıkmasını önlemek, bu hastalıkların geliştiği vakalarda ise aterogenezin durdurulması, hatta geriletilmesi risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına bağlıdır (77,78).

Ateroskleroz gelişimi için bilinen geleneksel risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, DM, hiperlipidemi, HT, obezite, stres ve sedanter yaşamdır (1,4,77,78). Diyaliz hastalarında aterosklerozun geleneksel risk faktörlerine ek olarak, üremi, hipoproteinemi, sekonder hiperparatiroidizm, vasküler kalsifikasyonlar, homosistein düzeylerinde artma, kazanılmış hiperkoagulabilite gibi faktörlerin ateroskleroza hızlandırdığı düşünülmektedir (7,10,77,78). Ancak KBY'de çok sayıda aterosklerotik risk faktörü de bulunmaktadır ve bunlar arasında da çeşitli ilişkilerin varlığından söz edilmektedir (6,7,11,78). Bu nedenle KBY hastalarında aterosklerotik risk

faktörlerini saptamak ve bu faktörlerin ateroskleroz oluşumuna hangi yollarla ve ne oranda katkıda bulduklarını belirtmek oldukça zordur. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, BMI, bel çevresi, insülin direnci ve CRP aterosklerotik risk faktörleri olarak incelenmiş, gruplar arası farklılıklar ortaya konmuştur. Modelimizde cinsiyet yönünden gruplar arasında belirgin farklılık izlenmezken, yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması diğer iki gruba göre kısmen daha düşüktür. Çeşitli çalışmalarda (Cardiovascular Health Study, Atherosclerosis Risk in Communities ve Insulin Resistance Atherosclerosis Study) HT, HL, erkek cinsiyet, yaş ve sigaranın ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (79,80,81). Üremik hastalarda da genel popülasyondaki aterosklerotik risk faktörleri yoğun olarak bulunmaktadır (82). Çalışmamızda da söz konusu risk faktörlerinden yaşın önemi ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda hem KBY grubunda ($r=0.624$, $p=0.0001$), hem kontrol grubunda ($r=0.480$, $p=0.004$), hem de total kohortta ($r=0.666$, $p=0.0001$) yaş İMK ile korelasyon göstermiştir. Literatürde de bizim sonuçlarımızla uyumlu çalışmalar yer almaktadır. Zoungas ve arkadaşları KBY'li hastalarda yaş, kan basıncı, sigara, lipidler, HD süresi faktörlerini regresyon modelinde incelediğinde sadece yaşın karotis İMK için belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (82). Benzer şekilde Hojs ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada HD hastalarında aterosklerotik risk faktörleri arasında yaşın en önemli faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (83). İlerleyen yaş ile birlikte hücreler arası madde elemanları ve düz kas hücreleri artar ve bu durum intimada kalınlaşmaya neden olur (84). Bu konuda kabul gören diğer bir görüş ise; yaşlanmanın kendi başına ateroskleroza yol açmasından çok kişinin diğer risk faktörleri ile temas süresinin artmasına bağlı olarak ateroskleroz riskini artırdığıdır (85). Bel çevresi ve BMI yönünden ise gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Erkek cinsiyet ateroskleroz için bir diğer risk faktörüdür (1,3,7,78). Diğer faktörlerinde eklenmesiyle erkekler ateroskleroz gelişimine daha yatkındır (78). Bununla birlikte çalışmamızda hem KBY grubu, hem kontrol

grubu, hem de total kohortta cinsiyet ile karotis İMK arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Bunun nedeni örneklem sayısının az olması olabilir.

Sigara da ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür (84,86). Sigara serbest radikal üretimine yol açarak üremik hastalarda zaten yüksek olan lipid peroksidasyonunda artışa neden olur (87). Epidemiyolojik veriler eski sigara içicilerinde uzun dönem ve hatta geri dönüşsüz aterosklerotik değişikliklerin olduğunu bildirmektedir (79,88). Çalışma modelimizde sigara kullanma oranları yönünden üç grup arasında farklılık olmamakla birlikte hem kontrol grubu, hem KBY grubu hem de total kohortta sigara öyküsü ile İMK arasında bir ilişki gösterilemedi. Bunun nedeni sigara içen hasta sayısının az olması olabilir.

Diyabetes mellitus ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. DM'li hastalarda LDL'nin hızla oksitlenmesi, glikolize HDL'nin kolesterol taşıma fonksiyonunun bozulması ve hiperinsülinemi nedeniyle hızlanmış ateroskleroz izlenmektedir. DM'li KBY hastalarında diğer nedenlere ikincil gelişmiş KBY'si olan hastalara oranla daha sık aterosklerotik komplikasyonlar izlenmektedir (89). Çalışmamıza diyabetik hastalar alınmamıştır.

Hipertansiyonun ve özellikle sistolik kan basıncının gerek RRT alan hastalarda gerekse genel popülasyonda ateroskleroza hem başlatıcı hem de hızlandırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (90). Kan basıncı regülasyonunun sağlanması ile aterosklerotik KVH sıklığı ve uç organ hasarı sıklığı azalmaktadır (90,91,92). Modelimizde gruplar arasında HT oranları yönünden farklılık mevcuttu ($p=0.0001$). Beklenildiği üzere kontrol grubunda hipertansif hasta oranı en düşüktü (%6). Prediyaliz (%74) ve diyaliz (%64) gruplarında ise benzer şekilde yüksekti. Çalışmamızda hipertansif olanlarda daha yüksek İMK değerleri tespit edildi. Total kohortta HT ile İMK arasında ($p<0.0001$) ilişki saptanmıştır.

Lipid metabolizma bozukluğu ve dislipidemi tüm böbrek hastalığı formlarında sık karşılaşılan bir sorundur (93). Üremik ortamın etkisiyle

lipoprotein konsantrasyon ve kompozisyonlarında değişiklikler meydana gelmektedir (93,94,95). Lipoproteinlerin oksidasyonunun çeşitli mekanizmalarla ateroskleroza hızlandırdığı iyi bilinmektedir (95). SDBY’de en yaygın lipid anormalliği serum TG seviyelerinde artış ve HDL düzeylerinde azalmadır. Ayrıca LDL, IDL, VLDL ve Apo B’nin serumda düzeyleri de artmaktadır (94). Bu aterojenik partiküllerin artışı böbrek hastalığının ilerlemesine de katkıda bulunmaktadır. Çalışmamızda hiperlipidemik hasta oranları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0.011$). Hiperlipidemik hasta yüzdesi kontrol grubuna göre prediyaliz ve diyaliz hasta gruplarında beklendiği üzere belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda hem kontrol grubu, hem KBY grubu, hem de total kohortta total kolesterol, TG ve LDL ile İMK arasında korelasyon saptamadık. Bunun nedeni örneklem sayısının az olması olabilir, ancak Libetta ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzer olarak HD hastalarında karotis ateroskleroza ile serum lipitleri arasında ilişki saptamamıştır (96).

Diyabet ve HT , KBY’nin etiyopatogenezinde rol alan en önemli iki faktör olmasıyla birlikte çalışmamızda KBY’li hastaların birincil etyolojik faktörlerine baktığımızda glomerüler hastalıklar ve üriner sistemin taş hastalıklarını daha ön planda görmekteyiz. Bunun en önemli nedenlerinden birisi çalışmanın dizaynı sırasında diyabetiklerin, diyabetik nefropatilerin ve diyabetin eşlik ettiği hipertansif hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır, ki bilindiği üzere diyabetlilerde hipertansiyon görülme oranı küçümsenmeyecek düzeydedir. İkinci olarak; dökümente edilmiş, ya da semptomları ile güçlü şekilde aterosklerotik damar hastalığına (koroner, periferik) işaret eden bulguları olan hastaların çalışma dışı bırakılması ve bu hastalarda hipertansiyon görülme olasılığının yüksek olması çalışmamızda hipertansiyonun etyolojik faktör sıklığı sıralamasında daha geri sıralarda yer almasının bir nedeni olabilir.

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili prematür aterosklerozdaki en önemli problem geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra üremik duruma özgü klinik ve metabolik bozuklukların belirlenmesidir. Üremide geleneksel risk faktörleri

artmıştır, ancak bu durum hızlanmış ateroskleroza tek başına açıklayamamaktadır. Günümüzde geleneksel risk faktörlerinin dışında oksidatif stres ve inflamatuvar süreçte rol oynayan çeşitli mekanizmaların (HOMA-R, CRP, albümin, adiponektin ve resistin gibi) ateroskleroz etiopatogenezinde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla belirtilmektedir.

C-reaktif protein karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir ve sentezi başlıca akut faz sitokini olan IL-6 salınımı ile uyarılır (97,98). Son yıllarda yüksek duyarlıklı CRP assay yöntemlerinin geliştirilmesiyle CRP de normal sınırlar içindeki hafif yükselmeler de saptanabilmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda ateroskleroz ile inflamasyonun yakın ilişkide olduğu görüşü hakim olup, bir çok çalışmada İMK veya diğer aterosklerotik göstergelerle CRP'nin yakın ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (97,98,99). Bu ilişki KBY ve HD hastalarında da bildirilmiştir (97,98,100). Çalışmamızda serum CRP düzeyleri prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır ($p=0.018$). Ayrıca total kohortta yapılan korelasyon analizinde CRP ile İMK arasında ($r=0.294$, $p=0.006$) ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgumuz inflamasyon-ateroskleroz hipotezi ile uyumludur. Yakın dönemde CRP'nin aterosklerozun ilerleme hızı ile daha çok ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (98). Zocallı ve ark. bazal dönemde CRP ile İMK'yi çok değişkenli analizde ilişkisiz bulurken, zaman içinde İMK değişiklikleri CRP ile ilişkili bulunmuştur (97).

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KVVH risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (101). İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, diyabet ve HT ile ilişkilidir (101,102,103). Hipertansiyona %30-50 insülin direncinin eşlik ettiği bildirilmiştir ve bir çok çalışmada kan basıncı ile açlık plazma insülini arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (102). Hipertansiyon olsun yada olmasın KBY sürecinde de hastalar insülin direncine yatkın olabilirler(104). Çalışmamızda HOMA-R indeks düzeyleri prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde saptandı. Fakat bu yüksekliğin istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığı görüldü ($p>0.05$). Çalışmamızda HOMA-R ile İMK arasında ilişki saptanmadı.

Diyaliz tedavisi gören hastalarda hipoalbuminemi sıklığı ile kardiyak mortalite riskinde artış olduğu literatürde bildirilmektedir (105). Ross ve ark çalışmalarında albumin düzeylerinde düşme ile birlikte Lip (a) ve apo B düzeylerinde artış tespit etmişlerdir (106). Bu nedenle hipoalbuminemi aterosklerozu artırır (106). Ancak hipoalbumineminin kardiyak mortaliteyi artırmasındaki rolünün daha çok kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu bildiren veriler de mevcuttur (105,107). Çalışmamızda prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre serum albumin düzeyleri daha düşüktü. Bir negatif akut faz reaktanı olarak aterosklerozda önemli faktörlerden olan albumin hem KBY grubunda ($r = -0.352$ $p = 0.011$) hem de total kohortta ($r = -0.415$, $p < 0.0001$) İMK ile negatif yönde korelasyon gösterdi.

Yağ dokusu giderek daha fazla olmak üzere bir depolama organından çok metabolik olarak yüksek derecede aktif bir endokrin organ olarak algılanmaya başlanmaktadır (108,109,110). Yağ dokusunun; proinflamatuvar sitokinler de dahil olmak üzere bazı aktif metabolik bileşikleri salgıladığına dair kanıtlar giderek artmaktadır (109). Bu faktörler arasında leptin, adiponektin, resistin, anjiyotensinojen, TNF-alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 ve IL-6 yer almaktadır. Bu nedenle obez hastalar ve KBY'de olduğu gibi sitokinlerin renal klirensinin bozulduğu durumlardaki hastalar, insülin direnci ve hızlanmış ateroskleroza daha yatkın olabilirler (108).

Plazma adiponektin düzeyleri obez hastalarda, diyabetiklerde, KAH'da ve dislipidemide düşük saptanmaktadır (108,111,112). Bazı invitro çalışmalar ile adiponektinin inflamatuvar cevabı önlemede önemli rol oynadığı ve anti-aterojenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (113). Özetle adiponektinin; anti-inflamatuvar, vasküloprotektif ve antidiyabetik etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (108,114). Çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri prediyaliz ve diyaliz grubunda kontrol grubuna göre literatüre uygun olarak yüksek çıktı ($p < 0.0001$). Diyaliz grubunun da ortalama serum adiponektin düzeyi (33.7 ± 30.5) prediyaliz grubuna (18.8 ± 40.8) göre yüksekti, fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı. Bununla birlikte KBY hastalarında adiponektin düzeylerinin yükselmediğini belirten çalışmalarda

vardır. Fitsum Guebre-Egziabher ve arkadaşlarınca yapılmış olan bir çalışmada normal sağlıklı kişilerle KBY hastalarının ortalama serum adiponektin düzeyleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (108). Juan J. Diez ve ark. da 82 diyaliz (44 periton diyalizi, 38 hemodiyaliz) ve 19 kontrol hastasından oluşan bir çalışma grubunda serum adiponektin düzeylerinin 3 grupta da farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (114). Taşkapan ve ark. ise hem HD hem de CAPD hastalarında, hsCRP, IL-6, TNF-alfa, adiponektin ve resistin seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur (115). Çalışmamızda sadece KBY grubu ele alındığında adiponektin ile İMK arasında korelasyon gözlenmemekle birlikte ($r=0.070$, $p>0.05$) örneklemin genişletildiği total kohortta pozitif yönde korelasyon gözlendi ($r=0.323$, $p=0.003$). KBY hastalarında serum adiponektini ile karotis İMK'sı arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olmakla birlikte özellikle KAH hastalarında bu ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma vardır. Yaturu ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada da adiponektin düzeylerinin diyabetik ve KAH'da literatürle uyumlu olarak azaldığı gösterilmiştir (116,117). Becker ve ark. çalışmasında, kardiyovasküler olayı olan böbrek hastalarında kardiyovasküler olayı olmayanlara göre daha düşük adiponektin seviyeleri olduğunu bulmuştur bu da hipoadiponektineminin kardiyovasküler bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (104). Ignacy ve ark. da 80 HD ve 22 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada serum adiponektin düzeylerini bizim çalışmamızda da olduğu gibi kontrol grubuna göre 3 kattan fazla yüksek olduğunu göstermişlerdir (118). Bu çalışmada da aterosklerozun göstergesi olarak karotis İMK ve inflamasyonun göstergesi olarak da CRP bakılmıştır. Bu çalışmada düşük adiponektin düzeylerinin HD hasta grubunda inflamatuvar süreç ile ilişkili fakat kötü prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir (118). Wang ve ark. da 147 PD hastası ile yaptıkları çalışmada yaş, sigara hikayesi, adiponektin, fibrinojen, CRP, diyastolik kan basıncı karotis İMK ile ilişkili bulmuşlardır (119). Tsushima ve arkadaşlarınca son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada da HD hastalarında adiponektin ve İMK'nın aterosklerotik progresyonda önemli göstergeler olduğu belirtilmektedir (120).

Plazma adiponektin düzeyinin düşüklüğü böbrek hastalığı olmayan fakat BMI, serum insülin ve lipit düzeylerinde yükseklik olan bazı hastalarda da gösterilmiştir (121). Orta derecede böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında serum adiponektin düzeyleri genellikle yükselmiştir (114). Hipoadiponektinemi artmış mortalite oranlarıyla ilişkilidir (104). Bununla birlikte adiponektinin koruyucu etkisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Çok az sayıdaki çalışma ile adiponektinin, direkt olarak endotelial ve düz kas hücrelerine etki ederek köpük hücresi haline dönüşmesini ve sonuçta aterosklerotik progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (108,122). Bazı hipotezler ise anti-inflamatuvar sitokinler olan nükleer faktör kappa-B (NF-kB) ve TNF- α 'nın inhibisyonu yoluyla anti-aterojenik etki gösterdiği yönündedir (121,122,123). Azalmış adiponektin düzeyleri sağlıklı insanlarda insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. KBY olan hastalarda KBY olmayan hastalara göre farklı şekilde olabilir (112,117,121).

Resistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir (58,70,109,121). Glukoz metabolizmasına etkisiyle, insülin antagonisti gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır (109,124). Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kas dokusunun hedef organlar olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda prediyaliz (15.5 ± 3.7) ve diyaliz (17.7 ± 3.0) gruplarında serum resistin düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre (8.4 ± 2.8) yüksek çıkmıştır ($p < 0.0001$). bu sonuç literatür ile uyumludur. Birçok çalışmada renal fonksiyon bozukluğu (KBY) olan hastalarda serum resistin düzeylerinin yüksek olduğundan bahsedilmektedir (117,121,123,124). Prediyaliz ile diyaliz grubu resistin düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşan bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda kontrol ve KBY grubunda resistin İMK ile ilişkili bulunmadı fakat total kohortta ($r=0.456$, $p < 0.0001$) pozitif yönde ilişkili bulundu. Norato ve ark. yaptıkları çalışmada yükselmiş serum resistin düzeylerinin metabolik sendrom ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (125). Beauloye ve ark. da yaptıkları çalışmada obez çocuk ve adolöslanlarda erken aterosklerozun göstergesi olan İMK'yı resistin ile ilişkili bulmuştur (126). Shin ve ark. da

hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada karotis İMK'yı serum resistin düzeyleriyle ilişkili bulduklarını belirtmiştir (127). Dullaart ve ark. tip 2 diyabetiklerde artmış İMK'yı düşük serum adiponektin ve yükselmiş resistin düzeyleriyle ilişkili bulmuşlardır (128). Bununla birlikte çalışmamız haricinde renal yetmezliği bulunan hastalarda serum resistin düzeylerinin İMK ile ilişkisini araştıran bir çalışma literatürde yoktur.

TNF-alfa ve IL-6, adipoz dokudan da salınır (129). Visseral yağ dokusu TNF-alfa salınımında subkutan dokuya göre daha baskındır (130). Bu sitokinler insülin uyarımını inhibe eder (131) ve TNF-alfa insülin direncinde kritik rol oynayabilir (132). TNF-alfa, insülin reseptöründeki tirozin kinaz fosforilasyonunu inhibe eder ve sonucunda insülin uyarımında bozulma ve en nihayetinde insülin direnci ve bozulmuş glukoz transportuna yol açar (133). Yağ dokusunda proinflamatuvar sitokinler lehine gelişen denge bozukluğu (hipoadiponektinemi ve artmış IL-6) veya diğer sebepler CRP üretimini tetikleyebilir. Artmış CRP seviyeleri; bozulmuş endotel disfonksiyonu, KAH, insülin direnci ve şişmanlık ile ciddi derecede ilişkilidir. Resistin; insülin ve obezite-ilişkili sitokinle beraber insülin direncine katkıda bulunur ve metabolik sinyaller, inflamasyon ve ateroskleroz arasında yeni bir ilişkiyi temsil eder (70).

Resistin insanlarda özellikle monosit ve makrofajlardan eksprese edilmektedir (70,134). Bu yönden bakıldığında insanlar ile fareler arasında resistinin salınım ve fonksiyonu farklıdır (135,136). Farelerde gece açlığı sonrası alınan kanda resistin düzeyleri düşük, yemek sonrası ve hiperglisemide ise yükselmektedir (70). Farelerde hiperinsülinemi ve hiperglisemide adipositlerde resistin mRNA'sı ve serum resistin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. İnsanlarda ise serum resistin konsantrasyonu diyabet ve obezitede artmış olmasına rağmen insülin direncine etkisi yoktur (124). İnsanlarda resistin konsantrasyonu ile lökosit sayısı arasında pozitif korelasyon vardır (70,134). Fakat bu korelasyon bizim çalışmamızda ortaya çıkmadı. Yamauchi ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı insanlarda hem bu korelasyonu, hem de OGTT (oral glukoz tolerans testi) ve

MTT (meal tolerans testi) sonrası serum resistin düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir(137).

Resistinin endotel hücre aktivasyonunu başlattığı gösterilmiştir ve bu nedenle metabolik sendromda kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir(72). Resistinin vasküler endotel hücreler üzerindeki direkt etkisi adiponektin tarafından azaltılmaktadır(138). Koungias ve ark.(139) domuzlarda yaptıkları vasküler çalışmalar ile resistinin, oksidatif stres ve eNOS'un baskılanması üzerinden domuz koroner arterinde endotel disfonksiyonu yapabileceğini ve bu yolla vasküler hastalık oluşturabileceğini göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalarla serum adiponektin ve resistin düzeylerinin prediyaliz ve diyaliz (SDBY) döneminde yükseldiği gösterilmiştir. Bu artışın böbrekten adiponektin ve resistinin klirensindeki bozulmadan mı kaynaklandığı, kompanseuar mekanizmanın bir komponenti olarak artmış kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik mi olduğu, yoksa SDBY'de bilinenin aksine yükselmelerinin kötü prognostik faktör mü olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Çünkü KBY hastalarında her iki adipokin de yüksek olmasına rağmen kardiyovasküler riskte azalma olmamaktadır (108,109,114,115,116,117). Çalışmamızda da her iki adipokin (adiponektin ve resistin) prediyaliz ve diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Çalışmamızda kreatinin ($p=0.291$, $r=0.006$) İMK ile pozitif ilişkili, kreatinin klirensi ($r= -0.545$, $p<0.0001$) ile negatif ilişkili bulundu. Çalışmamızda kontrol grubunda adiponektin ve resistin, kreatinin ve kreatinin klirensi ile ilişkili bulunmadı. Fakat, KBY grubunda adiponektin; kreatinin ile istatistiksel anlamlılık sınırına yakın pozitif ($r=0.273$, $p=0.053$), kreatinin klirensi ile negatif ($r= -0.298$, $p=0.034$) ilişkili bulundu. Resistin de KBY grubunda kreatinin ile pozitif ($r=0.368$, $p=0.009$), kreatinin klirensi ile negatif ($r= -0.337$, $p=0.017$) ilişkili saptandı. Total kohortta da adiponektin; kreatinin ile pozitif ($r=0.487$, $p<0.0001$), kreatinin klirensi ile negatif ($r= -0.510$, $p<0.0001$) ilişkiliydi. Resistin de çalışmamızda kreatinin ile pozitif ($r=0.631$, $p<0.0001$), kreatinin klirensi ile negatif ilişkili ($r= -0.762$, $p<0.0001$) bulundu.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizması bozuklukları yaygındır (108). Bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve inflamasyonun artmış olduğu da çok iyi bilinmektedir (108). Plazma adiponektin seviyelerinin son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalığı olanlarda hem prediyaliz döneminde hem de diyaliz döneminde (peritoneal veya hemodiyaliz) yüksek saptandığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir (108,109,116). Bazı yazarlar adiponektinin renal fonksiyonlardan çok az etkilendiğini ancak proteinüriden belirgin şekilde etkilendiğini belirtmektedir (108). Zoccali ve arkadaşlarınca yeni yayınlanan bir makalede de, adiponektinin nefrotik sendromda arttığı ve proteinürinin plazma adiponektin düzeyi ile güçlü bir ilişkisinin olduğu bildirilmektedir (140). Yaturu ve ark. da KBY'li hastaların serum ve idrar adiponektin ve resistin düzeylerini normal sağlıklı insanlarla karşılaştırmışlar ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmışlar (116). Bu çalışmada KBY hastalarında adiponektinin GFR ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (116). Resistin ise GFR ile zayıf ilişkili olarak bulunmuştur. KBY'li hastalarda insülin direnci, BMI ve adiponektin arasında ilişki saptanmamıştır (116). Üriner adiponektin seviyeleri de GFR ve plazma adiponektin düzeyleri ile ters ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ilginç olarak KBY'li hastaların %60'ında KAH mevcut olmasına rağmen adiponektin düzeylerinde düşme saptanmamıştır. Schalkwijk ve ark. (141), Becker ve ark. (104) ve diğer kişilerin yaptığı çalışmalarda da GFR seviyeleri ve adiponektin konsantrasyonları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmaların çoğu tip 1 diyabetli veya orta veya şiddetli azalmış renal fonksiyonu olan hastalarda yapılmıştır. Risch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise GFR ile adiponektin ve resistinin serum düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki hafif bozulmuş veya normal renal fonksiyon durumlarında yoktur (142). Bu bulguya göre normal veya hafif bozulmuş böbrek fonksiyonları durumunda adiponektin oranları GFR'den başka faktörlerden etkilenmektedir (142).

Daha önceki çalışmalarda hemodiyaliz, periton diyalizi ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum adiponektin düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Fakat erken evre KBY hastalarında adiponektin

düzeylerine ait veri yoktur. Fitsum Guebre-Egziabher (108) bu amaçla erken evre KBY'lilerde serum adiponektin düzeyinin metabolik bozukluklarla ilişkisini araştırmaya yönelik bir çalışma yapmıştır. Prospektif, 48 hasta ile yapılan bu çalışmada ortalama GFR 53 ± 24 ml/dk imiş. Adiponektin düzeyleri erkeklerde 9.8 ± 2.9 mg/L, kadınlarda 16.6 ± 5.0 mg/L olarak ölçülmüştür. Kadın ve erkekler arasındaki bu konsantrasyon farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Plazma adiponektin düzeyi ile üriner albümin/kreatinin oranı arasında da pozitif ilişki mevcuttur. Fakat adiponektin ile insülin ve adiponektin ile CRP arasında bu ilişki yoktur. Çoklu regresyon analizi ile adiponektin; leptin ile pozitif korele, BMİ ve GFR ile zayıf düzeyde negatif korele olarak saptanmıştır. Bu çalışmada serum adiponektin konsantrasyonunun GFR'den çok metabolik durum ile ilişkili olduğu şeklinde bir sonuç ortaya çıkmıştır (108). Bakkaloğlu ve ark. tarafından pediatrik periton diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada da serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ancak, bu çalışmada log-adiponektin konsantrasyonlarının serum kreatinin düzeyleri ile negatif korelasyonlu olduğu gösterilmiştir (143). Bizim çalışmada ise Bakkaloğlu'nun sonuçlarından farklı olarak adiponektin ve resistin serum kreatinini ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Fitsum Guebre-Egziabher ve ark. yapılmış olan çalışmada plazma adiponektini ne sistolik veya diastolik arteriyal basınçla ne de insülin düzeyi veya CRP ile ilişkili bulunmuştur. Antihipertansif tedavinin plazma adiponektin seviyesine etkisi saptanmamıştır (108). Özellikle, ACEİ ile tedavi olanların plazma adiponektin seviyelerinin bu ilacı almayanlardan farklı olmadığı gösterilmiştir. Multipl regresyon analizi ile de hafif böbrek hastalığı olanlarda; sadece BMİ ($p < 0,0001$), Leptin ($p < 0,0001$) ve GFR ($p = 0,04$) adiponektin ile ilişkili bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda ise Fitsum'un çalışmasından farklı olarak adiponektin KBY hasta grubunda, GFR ile negatif yönde, HOMA-R ile (pozitif yönde) korelasyon göstermiştir. Kadın hastalarda literatüre uygun şekilde adiponektin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda total kohortta adiponektin; GFR ile negatif yönde, İMK, kreatinin, resistin, HOMA-R ve fosfor ile ise pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Ayrıca kadınlarda ve

HT'si olanlarda da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde adiponektin düzeyi yüksek saptanmıştır. Literatürde HT'u olanlarda adiponektin düzeylerinin düşük olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda hipertansifler genelde KBY hastalarından oluştuğu için (ki KBY hastalarında adiponektin genelde yüksektir) HT'u olanlarda adiponektin düzeyleri yüksek çıkmıştır. Yaturu ve ark. 57 KAH, 58 DM hastası ve 45 normal kontrol hastasından oluşan 3 grubu glukoz, lipid paneli, resistin, adiponektin, insülin, CRP ve TNF- α düzeyleri yönünden karşılaştırmışlar (117). KAH grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin direnci indeksi ve CRP düzeyleri yüksek, adiponektin düzeyleri ise düşük bulunmuştur. DM grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, insülin direnci indeksi ve CRP yüksek, adiponektin ise düşük saptanmıştır. Resistin düzeyleri yönünden kontrol grubu ile KAH ve DM grupları arasında fark bulunmamıştır. CRP ve resistin düzeyleri TNF- α ile korele bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada da literatüre uygun olarak KAH ve DM'de serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna oranla düşük saptanmıştır. Plazma resistin düzeyleri de KAH'lı ve DM'lilerde kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (117). Fakat, resistinin inflamatuvar belirteçler ile güçlü korelasyon göstermesi nedeniyle KAH ve benzeri aterosklerotik vasküler hastalıklarla da ilişkili olduğu söylenebilir. Bizim modelimizde de resistin düzeyleri KBY grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksekti. KBY hasta grubunda resistin kreatinin ile pozitif, kreatinin klirensi ile negatif korele bulunmuştur. Kontrol grubunda ise resistin sadece yaş ile korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda total kohortun korelasyon analizinde ise resistin; yaş, İMK, kreatinin, adiponektin, CRP, fosfor ile pozitif korele, GFR, albümin ve hemotokrit ile negatif korele olarak bulundu.

Diyaliz hastalarında serum leptin, IL-10, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve hsCRP'nin düzeylerinin yüksekliği bildirilmiştir (115). Ancak bizim çalışmamıza benzer olarak KBY hastalarında serum adiponektin ve resistin düzeylerinin İMK ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma henüz yapılmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak Taşkapan ve ark. da yaptıkları çalışmada, hem HD hem de CAPD hastalarında, hsCRP, IL-6,

TNF-alfa, adiponektin ve resistin seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur (115).

Obez ve diyabetiklerde insülin direnci aterosklerozun sebeplerindedir. Sistemik insülin direnci proaterojenik etkiye sahiptir (121,123). İnsülin sensitizatörler vasküler hastalıkları azaltmaktadır. İnsülin direnci ve ateroskleroz arasındaki mekanizma artık iyi bilinmektedir. Kilolu ve vasküler hastalıkları olanlarda en iyi tedavi, gerçekten zordur; daha az yemek ve daha çok egzersizdir (121,123). Kronik hemodiyaliz hastalarında ek olarak oksidatif stres aterosklerozun progresyonuna neden olmaktadır (144). Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin etkin şekilde baskılanması aterosklerozu durdurma hatta geriletmede fayda sağlayabilir (144).

İnsülin direnci üremide iyi bilinen bir fenomendir. Resistin, farelerde obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (135). Fakat adiponektinin ise insanlarda insülin direncini azalttığı bilinmektedir. Yamamoto ve ark. Japon popülasyonunda adiponektinin insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (145). Filippidis ve ark tarafından kronik hemodiyaliz hastalarında insülin direnci ve bu iki adipokinin (adiponektin ve resistin) ilişkisini araştırmaya yönelik bir çalışma yapılmıştır (146). Bu çalışmaya 33 diyabetik olmayan kronik HD ve yaş, cinsiyet ve BMİ açısından uyumlu 33 kontrol hastası alınmıştır. Hastaların hemodiyaliz öncesi ve sonrası serum adiponektin ve resistin konsantrasyonları ölçülmüştür. Hemodiyaliz öncesi ölçülen resistin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ve hemodiyaliz işlemi ile resistin düzeylerinde değişiklik olmamış, giriş ve çıkış resistin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (146). Adiponektin düzeyleri de HD hastalarında (dializ öncesi alınan serumda) kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (146). Bu çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile BMİ, HOMA-R ve insülin düzeyleri arasında da negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte serum resistin düzeyleri ile HOMA-R indeks, insülin, glukoz, BMİ ve vücut yağ içeriği arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır (146). Sonuç olarak kronik HD hastalarında resistin düzeyleri

yükselmiştir, fakat üremide karşılaşılan azalmış insülin duyarlılığından (yani insülin direncinden) sorumlu gözükmemektedir (146). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın sonucu ile uyumludur. Çalışmamızda hem kontrol hem de çalışma grubunda (prediyaliz ve diyaliz) resistin, İMK ve CRP HOMA-R ile korelasyon göstermemiştir. Sadece, hasta grubunda İMK ile kontrol grubunda da BMİ, bel çevresi, TG ve HDL'nin insülin direnci ile korelasyonu saptanmıştır.

Farelerde resistinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen insanlarda bu ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Bu çalışmalardan birisi Silha tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada plazma resistin, adiponektin ve leptin seviyelerinin zayıf ve obezlerdeki durumu ve insülin direnci ile korelasyonuna bakılmıştır (136). Bu çalışmada ilk defa normal erkek ve kadınlardaki resistin seviyeleri verilmiştir. Önemli bir cinsiyet farklılığı saptanmış, kadınlarda daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada resistin seviyeleri zayıf ve şişman hastalarda benzerdi, resistin seviyeleri ve BMİ arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır. Bu gözlemlere rağmen resistin düzeyi ile, (HOMA-R ile belirlenen) insülin direnci arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (136). Bu ilişki, cinsiyet ve BMİ için düzeltmeler yapıldıktan sonra da gözlenmiştir. HOMA-R, insülin direncini ölçmede glukoz klomp yöntemine göre nispeten daha az hassas bir yöntemdir. İnsülini ölçmede kullanılan RIA, proinsülin ve insülin direnci olgularında daha bol miktarda görülebilecek olan parsiyel bölünmüş proinsülini de ölçebilir. Ancak bu olası kısıtlamalara rağmen açlık insülin düzeyi ve resistin arasında ve açlık insülin düzeyi ile leptin arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir.

Çalışmamızda BMİ ve bel çevresi; adiponektin, resistin ve İMK ile korelasyon göstermedi. İnsülin direnci indeksi olan HOMA-R ise KBY hastalarında ve total kohortta adiponektin ile pozitif korelasyon göstermiş, resistin ve İMK ile korelasyon göstermemiştir. Hui-Ling Lu ve ark. bir çalışmada diyabetik ve obez olmayan, diyabetik ve obez ve kontrol grubundan oluşan üç grupta adiponektin ve resistinin insülin direnci ile ilişkisini araştırmışlar (147). Bu çalışmada kontrol grubuna göre hem obez

hem de obez olmayan diyabetiklerde adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu, ayrıca obez ve diyabetik olan grupta, obez olmayan diyabetik gruba göre adiponektin düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Resistin ise, obez ve diyabetik olan grupta en yüksek ortalama değerlere sahipken, obez olmayan diyabetik grupta da kontrol grubuna göre yüksek resistin düzeyleri saptanmıştır (147). Yaturu ve ark. ise yaptıkları çalışmada, KBY'li hastalarda insülin seviyelerinde artış ve buna bağlı artmış insülin direnci indeksi, CRP ve resistin düzeyleri saptamışlardır (116). Diyabetik ve diyabetik olmayan KBY'li olgularda, vücut kitle indeksindeki artış ile birlikte artmış resistin düzeyleri, insülin direnci ile ilişkili değildir (116). Bizim çalışmamızda da KBY grubunda resistin ile HOMA-R arasında korelasyon izlenmedi. Fakat adiponektin, KBY grubunda ve total kohortta zayıf düzeyde de olsa HOMA-R ile pozitif korelasyon göstermiştir. Juan J. Diez ve ark. ise 82 diyaliz (44 periton diyalizi, 38 hemodiyaliz) ve 19 kontrol hastasından oluşan bir çalışma grubunda serum leptin, adiponektin ve resistin düzeylerini ölçmüşler ve bunların daha önceki aterosklerotik vasküler hastalıklarıyla (serebral vasküler, periferik vasküler ve kalp hastalıkları) ilişkilerini incelemişler. Çalışma sonucunda leptin düzeyleri PD grubunda HD grubuna göre belirgin olarak yüksek, adiponektin düzeyleri her 3 grupta da benzer, resistin düzeyleri ise PD ve HD gruplarında kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek saptanmıştır(114). Leptin düzeyleri BMİ ile pozitif adiponektin ile negatif korelasyon göstermiştir. Adiponektin ile HOMA-R indeksi arasında da negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada aterosklerotik vasküler hastalıklar yönünden üç adipositokin arasında belirgin fark bulunmamıştır (114). KBY hastalarında adiponektin düzeylerinin genelde yüksek saptanması, aynı zamanda bu hastalarda insülin direncinin de sık görülmesi nedeniyle HOMA-R ile korelasyonu farklı olabilir.

Bizim çalışmamızda da, Nüsken (148), Diez (114) ve Axelsson'un (124) sonuçlarıyla uyumlu olarak GFR ile resistin konsantrasyonu arasındaki ters yönde ilişki ortaya çıkmıştır. Özellikle Axelsson'un da çalışmasında belirttiği gibi, resistin, GFR ve inflamasyonla ters orantılı olarak artmakla birlikte bu hastalardaki insülin direnci ile çok ilişkili gözükmemektedir

(109,124). Bizim çalışmada olduğu gibi bu serilerde de renal fonksiyon düzeyleri 60 ml/dk/1,73m^2 nin altındadır. Ellington ve ark.nın 1575 hipertansif adult ile yaptıkları çalışmasında da yüksek resistin düzeyleri, düşük GFR ve artmış üriner albümin/kreatinin oranı ile ilişkili bulunmuştur (149). Ching-Chu Chen ve ark. sağlıklı insanlarda resistinin antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmışlar. Resistinin kan basıncı, insülin direnci, plazma açlık glukoz düzeyi ve lipid profili ile istatistiki olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde ilişkisinin olmadığını sadece HDL-C ile negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (150).

Lim ve ark.'nın Koreli, diyabetik 343 hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda yaş, cinsiyet, BMİ, kan basıncı, lipid düzeyleri ve düşük adiponektin düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla çok güçlü ilişkili olduğu, resistinin ise ilişkili olmadığı ortaya çıkmıştır (151). Plazma resistin düzeylerinin diyabetik ve KAH'lılarda kontrol grubuyla benzer olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte resistin düzeyleri inflamatuvar belirteçlerle güçlü ilişkili bulunmuştur (151). Bu nedenle resistin, KAH ve dolaylı olarak da erken ateroskleroz ile ilişkili inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebilir (117). Çalışmamızda total kohortta resistin CRP ile pozitif yönde ($r=0.249$, $P=0.024$), albümin ile negatif yönde ($r= -0.300$, $P=0.006$) korelasyon göstermiştir. Kim SG ve ark. yapılan prediyabetik ve diyabetik olmayan metabolik sendromlu hastalarda 12 haftalık 4 mg/gün rosiglitazon tedavisi ile serum adiponektin seviyelerinde yükselme gözlenmiştir (152).

PPAR-gama agonistlerinin insülin duyarlılığını artırdığı, tip 2 diyabette glisemik kontrol sağladığı ve aterosklerotik progresyonu azalttığı bilinmektedir (103,152). Bununla birlikte diyabetik olmayan metabolik sendromlularda potansiyel antiaterosklerotik mekanizmaları tam olarak bilinmemekteydi. Samaha ve ark. bu nedenle prospektif, çift-kör, plasebo kontrollü, 60 diyabetik olmayan ve düşük HDL-C'li metabolik sendrom hastası ile bir çalışma yapmışlar (153). Hastalara, 12 hafta boyunca günlük 8mg rosiglitazon yada plasebo vermiş ve oluşan metabolik değişiklikleri araştırmışlar. Rosiglitazonun HDL-C ve total kolesterol üzerine etkisi

gözlenmemiştir ama adiponektinde artış, resistinde, CRP, İL-6 ve solubl TNF-alfa reseptör-2 düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu bulgular roziglitazonların antiaterosklerotik etki mekanizmalarının açıklanmasına yardım edebilir. Bu çalışmaya çok benzer bir çalışma yine aynı ekip tarafından (Szapary ve ark) pioglitazon ile yapılmıştır (154). Diyabetik olmayan, düşük HDL-C'li ve metabolik sendromlu hastalara 12 hafta boyunca pioglitazon verilmiştir. Bu tedavi sonrası, HDL-C, adiponektin ve inflamatuvar belirteçler olumlu yönde değişim gösterirken, TG, LDL-C ve kilo değişmemiştir. Bu nedenle pioglitazonun HDL üzerinden direkt antiaterosklerotik etki gösterdiği düşünülmektedir. Kilo kaybı ve egzersizin de adiponektin artışına katkısı mevcuttur (154).

Ateroskleroz damar duvarının bir hastalığıdır ve erken dönemde damar duvarında kalınlaşma saptanır. Bu kalınlaşmanın tespiti için karotis arterler uygun bir bölgedir ve genel aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Literatürde PAH, SVH, İKH ile karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır. Karotis arterin intima-media kalınlığının artması jeneralize aterosklerozu gösteren bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (75,76). Çalışmamızda erken aterosklerozun göstergesi olarak yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı ölçümleri yapılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda İMK değerleri yönünden her üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Diyaliz ve prediyaliz grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre İMK değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Diyaliz ve prediyaliz grupları arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık gözlenmemektedir. Bu da bize daha diyaliz aşamasına ulaşmamış hastalarda da belirgin aterosklerotik bulguların görülebileceğini göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında KVS hastalıklarına bağlı mortalitenin artmış olduğu belirtilmiştir. Prediyalitik KBY hastalarını kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden izleyen prospektif bir çalışmada da, prediyalitik dönemde de yüksek aterosklerotik KVH olay insidansının saptanmış olması aterogenezin tek başına üremi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (78).

Çalışmamızda İMK düzeylerinin GFR'den negatif yönde etkilendiği ortaya çıkmıştır. Ayrıca total kohort değerlendirildiğinde İMK'nın CRP, kreatinin, adiponektin ve resistin ile de pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Beauloye ve ark. obez çocuk ve adolesanlarda prematür aterosklerozun prediktörlerini araştırmışlardır (126). Çalışma sonucunda İMK; BMI, HOMA-R, sistolik hipertansiyonun derecesi, insülin düzeyleri ve resistin konsantrasyonu ile pozitif korele, adiponektin düzeyleri ile negatif korele olarak saptanmıştır (126). Bu çalışmada klasik KV risk faktörleri (aile anamnezi, diyabet, visseral obezite, lipid profili vs) İMK ile korelasyon göstermemiştir. İlginç olarak CRP de İMK ile ilişkili bulunmamıştır. Cinsiyet ve BMI düzeltildiğinde İMK üzerine etkili tek faktörün adiponektin olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucunda obez çocuklarda adiponektinin konvansiyonel KV risk faktörleri ve inflamatuvar durumdan daha önemli erken dönem ateroskleroz belirteci olduğu kanısına varılmıştır (126). Biz de çalışmamızda total kohortun korelasyon analizinde adiponektin ve resistinin İMK ile korelasyonunu gösterdik. Norata ve ark. da 110 sağlıklı erkek ile yaptıkları bir çalışma sonucunda İMK üzerine etkili faktörlerin sadece yaş, leptin:adiponektin (L:A) oranı ve glukoz olduğunu belirtmişlerdir (125).

Mevcut bilgiler serum adiponektin düzeylerinin obezlerde, diyabetiklerde, hipertansiflerde ve aterosklerotik damar hastalığı bulunanlarda düşük olduğu şeklindedir. Normal sağlıklı kişilerde yüksek adiponektin düzeyleri aterosklerotik damar hastalıkları yönünden koruyucu özellik taşımaktadır. Serum resistin düzeylerinin ise obezlerde, diyabetiklerde ve aterosklerotik damar hastalığı bulunanlarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Diyabetik ve aynı zamanda obez olanlarda adiponektin daha da düşük, resistin ise daha da yüksek saptanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ise hem adiponektinin hem de resistinin renal fonksiyonu normal hastalara göre serum düzeyleri yükselmiştir. Bu yükselmenin böbrekten atılımlarının azalmasına mı bağlı olduğu, yoksa artmış kardiyovasküler riske karşı koruyucu önlem olarak mı yükseldiği bilinmemektedir. Bu konuyla ilişkili KBY hastalarında yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Biz çalışmamızda

prediyaliz ve diyaliz hastalarında serum adiponektin ve resistin düzeylerinin yüksek olduğunu ve aterosklerozun erken göstergelerinden olan İMK ile ilişkili olduğunu gösterdik. Bilinen mekanizmaların tersine bir durum olarak KBY hastalarında adiponektin ve resistinin yükselmesi ateroskleroz açısından belki de kötü prognostik işaretler olabilir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1- Adiponektinin ve resistinin serum konsantrasyonları hem prediyaliz hemde diyaliz aşamasındaki KBY hastalarında normal renal fonksiyona sahip kontrol hastalarına göre yüksektir.

2- Adiponektin ve resistin kreatinin ile pozitif yönde GFR ile negatif yönde korelasyon göstermektedir.

3- İnsülin direnci indeksi olan HOMA-R, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (prediyaliz+diyaliz) ve total kohortta adiponektin ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Resistin ise hiçbir grupta (KBY, kontrol, total kohort) HOMA-R ile korelasyon göstermemiştir.

4- KBY grubu (prediyaliz+diyaliz) ve total kohortta adiponektin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Resistin düzeyleri ise cinsiyet yönünden farklı bulunmamıştır.

5- Yaş, tüm gruplarda (KBY, kontrol, total kohort) İMK ile ilişkili bulundu.

6- Total kohortta hipertansiyonu olanlarda serum adiponektin ve resistin düzeyleri ile İMK yüksek bulunmuştur.

7- Günümüzde inflamasyon ve aterosklerozda önemli bir belirteç olarak kabul edilen CRP, total kohortta resistin ve İMK ile pozitif korelasyon göstermiştir.

8- Çalışmamızda altgrup analizlerinde adiponektin ve resistinin İMK ile ilişkisini gösteremedik. Fakat total kohortta adiponektin ve resistin İMK ile ilişkili bulunmuştur. Bunun sebebi sadece prediyaliz ve diyaliz hastalarını içeren alt grup analizlerinde örneklemin sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır. Daha geniş populasyon içeren hastalarla adiponektin ve resistinin aterosklerozla ilişkisi daha güçlü şekilde gösterilebilir.

ÖZET

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SERUM ADİPONEKTİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİNİN PREMATÜR ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Batmazoğlu

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) çok erken evrelerinden itibaren kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Son yapılan çalışmalar adipoz dokunun enerji depolama dışında pleotropik fonksiyonları olan kompleks bir organ olduğunu göstermiştir. Adipoz doku adiponektin ve resistinin de içinde bulunduğu, aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen adipokinleri salgılar. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum adiponektin ve resistin düzeylerinin prematür ateroskleroz ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi açısından uyumlu, diyabetik olmayan evre 3-5, 52 kronik böbrek yetmezliği hastası (35 prediyaliz + 17 diyaliz) ve 34 üremik olmayan kontrol hastası alınmıştır. Serum adiponektin ve resistin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Prematür aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (İMK) yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçüldü. C-reaktif protein (CRP), albümin, insülin direnci (HOMA-R indeks ile belirlenen) ve diğer metabolik parametreler belirlendi.

Serum adiponektin düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$) diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrollere göre yüksek bulundu (sırasıyla 33.7 ± 30 ; 18.8 ± 12.7 ve 4.9 ± 2.5 , $P=0.0001$). Benzer şekilde resistin düzeyleri (ng/ml) de diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre yüksek bulundu (sırasıyla 17.7 ± 3 ; 15.5 ± 3.7 ve 8.4 ± 2.8 , $P=0.0001$). İMK düzeyleri (mm) diyaliz ve prediyaliz hastalarında kontrol hastalarına göre yüksek bulundu (sırasıyla 0.75 ± 0.23 ;

0.78±0.24 ve 0.48±0.16, P=0.0001). KBY hastalarında adiponektin düzeyleri ile HOMA-R (r=0.28, P=0.044), kreatinin (r=0.27, P=0.05) ve kreatinin klirensi (r= -0.29, P=0.034) arasında korelasyon saptandı. Resistin düzeyleri ile kreatinin (r=0.36, P=0.009) ve kreatinin klirensi (r= -0.33, P=0.017) arasında korelasyon saptandı. Total kohortun analizinde İMK düzeyleri ile yaş (r=0.62, P=0.0001), kreatinin (r=0.29, P=0.006), kreatinin klirensi (r= -0.54, P=0.0001), adiponektin (r=0.32, P=0.003), resistin (r=0.45, P=0.0001), CRP (r=0.29, P=0.006) ve albümin (r= -0.41, P=0.0001) arasında korelasyon saptandı.

Adiponektin ve resistin düzeyleri kronik böbrek yetmezliğinin hem prediyalitik hem de diyalitik evrelerinde artmaktadır. Serum adiponektin ve resistin düzeylerinin karotis İMK ile ilişkisi, kronik böbrek yetmezliğindeki prematür aterosklerozun patogenezinde bu inflamatuvar sitokinlerin rolüne işaret etmektedir.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN PREMATURE ATHEROSCLEROSIS AND SERUM ADIPONECTIN AND RESISTIN LEVELS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

Dr. Mehmet Batmazoğlu

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in chronic renal failure starting from the very early stages of the disease. Recent studies have shown that adipose tissue is a complex organ with pleiotropic functions far beyond the storage of energy. Fat tissue secretes a number of adipokines including adiponectin and resistin which are implicated in the pathogenesis of atherosclerosis. The purpose of this study was to assess the relationship between premature atherosclerosis and serum adiponectin and resistin levels in patients with chronic renal failure (CRF).

The study was performed on 52 nondiabetic patients with stage 3-5 chronic renal failure (35 predialysis + 17 dialysis) and 34 non-uremic controls matched for sex and body mass index. Serum adiponectin and resistin levels were measured by ELISA assay. Carotid intima-media thickness (IMT), a surrogate of premature atherosclerosis, was measured by high resolution B-mode ultrasonography. C-reactive protein (CRP), albumin, insulin resistance (as assessed by HOMA-R) and other metabolic parameters were determined.

Serum adiponectin levels ($\mu\text{g/ml}$) were higher in dialysis and predialysis patients than control patients (33.7 ± 30 ; 18.8 ± 12.7 and 4.9 ± 2.5 , respectively, $P=0.0001$). Similarly, serum resistin levels (ng/ml) were found to be higher in dialysis and predialysis patients than control patients (17.7 ± 3 ; 15.5 ± 3.7 and 8.4 ± 2.8 , respectively, $P=0.0001$). IMT levels (mm) were higher in dialysis and predialysis patients than control patients (0.75 ± 0.23 ; 0.78 ± 0.24 ; and 0.48 ± 0.16 , respectively, $P=0.0001$). In CRF patients, adiponectin levels

showed correlations with HOMA-R ($r=0.28$, $P=0.044$), creatinin ($r=0.27$, $P=0.05$) and creatinin clearance ($r= -0.29$, $P=0.034$). Resistin levels showed correlations with creatinin ($r=0.36$, $P=0.009$) and creatinin clearance ($r= -0.33$, $P=0.017$). In the analysis of total cohort, correlations were detected between the levels of IMT and age ($r=0.62$, $P=0.0001$), creatinine ($r=0.29$, $P=0.006$), creatinine clearance ($r= -0.54$, $P=0.0001$), adiponectin ($r=0.32$, $P=0.003$), resistin ($r=0.45$, $P=0.0001$), CRP ($r=0.29$, $P=0.006$) and albumin ($r= -0.41$, $P=0.0001$).

Adiponectin and resistin levels were increased in both predialytic and dialytic stages of chronic renal failure. The associations between the serum adiponectin and resistin levels and carotid IMT may indicate a potential role of these inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature atherosclerosis in chronic renal failure.

KAYNAKLAR

- 1- Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. J Nephrol. 1998;11: 239-45.
- 2- Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. Nephrol Dial Transplant. 1992;7: 7-35.
- 3- US Renal Data System (USRDS) Annual Report at URL: <http://www.usrds.org/adr.htm> (15/06/2008)
- 4- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1998;9: 16-23.
- 5- Drüeke TB. Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients. Nephron. 2000;85: 9-14.
- 6- 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, USA; 2003: 843-56.
- 7- Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2002 Nov;22(6): 459-73.
- 8- USRDS, Annual Data Report 5. Patient mortality and survival. Am J Kidney Dis. 1998;32: 69-80.
- 9- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int. 1995;47: 186-92.

10- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56: 2214-9.

11- Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc .USA 1998;1513-20.

12- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39;S1-S266.

13- Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vettoretti S, Ratto E, Ravera M, et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42: 14-8.

14- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997;337: 408-16.

15- Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 1997;22: 117-27.

16- Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Ann Clin Lab Sci*. 1997;27: 1-10.

17- Ananyeva NM, Tjurmin AV, Berliner JA, Chisolm GM, Liau G, Winkles JA, et al. Oxidized LDL mediates the release of fibroblast growth factor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17: 445-53.

18- Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421: 277-90.

19- Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15: 218-23.

20- Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med.* 1998;339: 1964-71.

21- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342: 1478-83.

22- Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12: 593-8.

23- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999;354: 407-13.

24- Özgen Z. Aterosklerozun patogenezi. Koroner kalp hastalığı, primer ve sekonder korunma (Editör) Kültürsay H, İstanbul. Argos iletişim hizmetleri. 48-49,2001.

25- Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144: 449-55.

26- Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999;55: 1945-51.

27- Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, Fukuda S, Ichikawa H, Ota K, et al. The significance of atherogenic indices in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2000;20: 107-15.

28- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997;30: 1410-5.

29- Bostom AG, Shemin D, Gohh RY, Beaulieu AJ, Bagley P, Massy ZA, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int Suppl.* 2001;78: 246-52.

30- Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2003;84: 80-3.

31- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med.* 1986;314: 488-500.

32- Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis.* 1990;10: 263-75.

33- Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992;339: 883-7.

34- Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91: 619-22.

35- 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: 525-46.

36- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278: 9073-85.

37- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98: 2005-10.

38- Fisher FF, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia.* 2005;48: 1084-7.

39- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24: 29-33.

40- Kang ES, Park SY, Kim HJ, Ahn CW, Nam M, Cha BS, et al. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28: 1139-44.

41- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002;277: 25863-6.

42- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278: 2461-8.

43- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96: 939-49.

44- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115: 911-9.

45- Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5: 129-34.

46- Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005;46: 1369-79.

47- Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;1: 466-72.

48- Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2003;9: 5699-704.

49- Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101: 2476-81.

50- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423: 762-9.

51- Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004;23: 963-74.

52- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26: 439-51.

53- Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, Takata N, Sawa T, Kurihara S, et al. Regulation of adiponectin receptor gene expression in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288: 876-82.

54- Soares AF, Guichardant M, Cozzone D, Bernoud-Hubac N, Bouzaïdi-Tiali N, Lagarde M, et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med.* 2005;38: 882-9.

55- Kita A, Yamasaki H, Kuwahara H, Moriuchi A, Fukushima K, Kobayashi M, et al. Identification of the promoter region required for human adiponectin gene transcription: Association with CCAAT/enhancer binding protein-beta and tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331: 484-90.

56- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med.* 2001;345: 1345-6.

57- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409: 307-12.

58- Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004;255: 439-47.

59- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300: 472-6.

60- Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 1394-7.

61- Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310: 641-5.

62- Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab.* 2004;6: 163-70.

63- Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 4503-9.

64- Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet.* 2004;75: 678-86.

65- Seo JB, Noh MJ, Yoo EJ, Park SY, Park J, Lee IK, et al. Functional characterization of the human resistin promoter with adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element binding protein 1c and CCAAT enhancer binding protein-alpha. *Mol Endocrinol.* 2003;17: 1522-33.

66- Chen YH, Hung PF, Kao YH. IGF-I downregulates resistin gene expression and protein secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288: 1019-27.

67- Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol.* 2005;25: 1569-75.

68- Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology*. 2005;146: 2200-9.

69- Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004;303: 1195-8.

70- Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111: 932-9.

71- Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*. 2004;110: 3335-40.

72- Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108: 736-40.

73- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74: 1399-406.

74- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340: 14-22.

75- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128: 262-9.

76- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146: 483-94.

77- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.* 1995;48: 820-6.

78- 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: 2597-602.

79- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992;23:1752-60.

80- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol.* 1991;134: 250-6.

81- Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke.* 1997;28: 999-1005.

82- Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, Liang YL, Branley P, Shiel LM, et al. Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27: 639-41.

83- Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2000;24: 691-5.

84- Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 1997;62: 23-9.

85- Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, et al. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis.* 2001;159: 165-73.

86- Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C, Parlongo S, et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients. *J Nephrol.* 1999;12: 256-60.

87- Duthie GG, Arthur JR, Beattie JA, Brown KM, Morrice PC, Robertson JD, et al. Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;686: 120-9.

88- Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20: 529-37.

89- Biesenbach G, Hubmann R, Grafinger P, Stuby U, Eichbauer-Sturm G, Janko O. 5-year overall survival rates of uremic type 1 and type 2 diabetic patients in comparison with age-matched nondiabetic patients with end-stage renal disease from a single dialysis center from 1991 to 1997. *Diabetes Care.* 2000;23: 1860-2.

90- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335: 765-74.

91- Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9: 1136-42.

92- Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13: 2004-12.

93- Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol*. 1994;42: 121-6.

94- Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1993;22: 271-6.

95- Kimak E, Solski J, Janicka L, Duma D, Zagojska M. Plasma lipoproteins in patients with chronic renal failure (CRF). *Int Urol Nephrol*. 1997;29: 597-601.

96- Libetta C, Villa G, Pirrelli S, Sepe V, Gori E, Zucchi M, et al. Homocysteine plasma levels correlate with intimal carotid artery thickness in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16: 2444-5.

97- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Focà A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens*. 2000;18: 1207-13.

98- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55: 1899-911.

99- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349: 462-6.

100- Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106: 100-5.

101- Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:3-10.

102- Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2008;9: 6-17.

103- Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006;116: 1813-22.

104- 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: 1091-8.

105- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7: 728-36.

106- Ross EA, Shah GM, Kashyap ML. Elevated plasma lipoprotein(a) levels and hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs*. 1995;18: 751-6.

107- Cueto Manzano AM. Hypoalbuminemia in dialysis. Is it a marker for malnutrition or inflammation? *Rev Invest Clin.* 2001;53: 152-8.

108- Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20: 129-34.

109- Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17: 25-31.

110- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270: 26746-9.

111- 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.

112- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1930-5.

113- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100: 2473-6.

114- Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol.* 2005;62: 242-9.

115- Taskapan MC, Taskapan H, Sahin I, Keskin L, Atmaca H, Ozyalin F. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail.* 2007;29: 147-54.

116- Yaturu S, Reddy RD, Rains J, Jain SK. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. *Cytokine.* 2007;37: 1-5.

117- Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine.* 2006;34: 219-23.

118- Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kokot F, et al. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-reactive protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease--a follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2005;101: 18-24.

119- Wang AY, Ho SS, Liu EK, Chan IH, Ho S, Sanderson JE, et al. Differential associations of traditional and non-traditional risk factors with carotid intima-media thickening and plaque in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27: 458-65.

120- Tsushima M, Terayama Y, Momose A, Funyu T, Ohyama C. Progression of atherosclerosis in hemodialysis patients: effect of adiponectin on carotid intima media thickness. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15: 213-8.

121- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96: 939-49.

122- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103: 1057-63.

123- Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57: 505-28.

124- Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006;69: 596-604.

125- Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P, et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke.* 2007;38: 2844-6.

126- Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 3025-32.

127- Shin HJ, Park S, Yoon SJ, Choi DS, Cho DK, Kim JS, et al. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients. *Int J Cardiol.* 2008;125: 79-84.

128- Dullaart RP, de Vries R, van Tol A, Sluiter WJ. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. *Eur J Endocrinol.* 2007;156: 387-94.

129- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19: 972-8.

130- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 847-50.

131- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest.* 1994;94: 1543-9.

132- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43: 1271-8.

133- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem.* 1993;268: 26055-8.

134- Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006;69: 76-85.

135- Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13: 18-23.

136- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003;149: 331-5.

137- Yamauchi J, Osawa H, Takasuka T, Ochi M, Murakami A, Nishida W, et al. Serum resistin is reduced by glucose and meal loading in healthy human subjects. *Metabolism.* 2008;57: 149-56.

138- Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314: 415-9.

139- Kougias P, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2005;41: 691-8.

140- Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl.* 2003;63: 98-102.

141- Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 129-35.

142- Risch L, Saely C, Hoefle G, Rein P, Langer P, Gouya G, et al. Relationship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, resistin and leptin in coronary patients with predominantly normal or mildly impaired renal function. *Clin Chim Acta.* 2007;376: 108-13.

143- Bakkaloglu SA, Buyan N, Funahashi T, Pasaoglu H, Elhan AH, Hasanoglu E, et al. Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25: 357-61.

144- Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, Ozben B, Capraz I, Apaydin A, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 1697-703.

145- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002;103: 137-42.

146- Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiropoulos T, Stakias N, Verikouki C, et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005;23: 421-8.

147- Lu HL, Wang HW, Wen Y, Zhang MX, Lin HH. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 1747-51.

148- Nüsken KD, Kratzsch J, Wienholz V, Stöhr W, Rascher W, Dötsch J. Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21: 107-12.

149- Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH Jr, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension.* 2007;50: 708-14.

150- Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism.* 2005;54: 471-5.

151- Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, et al. Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis.* 2008;196: 398-404.

152- Kim SG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, Seo JA, Kim NH, et al. Effect of rosiglitazone on plasma adiponectin levels and arterial stiffness in subjects with prediabetes or non-diabetic metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154: 433-40.

153- Samaha FF, Szapary PO, Iqbal N, Williams MM, Bloedon LT, Kochar A, et al. Effects of rosiglitazone on lipids, adipokines, and inflammatory markers

in nondiabetic patients with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26: 624-30.

154- Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, Duffy D, Wolfe ML, Soffer D, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26: 182-8.