

# Türk Erişkinlerinde Hafif Böbrek Fonksiyon Bozukluğu: Yaygınlığı ve İnsülin Direnci ile Yakın İlişkisi

## *Mild Renal Dysfunction Among Turkish Adults: Prevalence and Its Association With Insulin Resistance*

Altan Onat<sup>1,2</sup>, Mehmet Yazıcı<sup>3</sup>, Gülay Hergenç<sup>4</sup>, Hüseyin Uyarel<sup>5</sup>,  
A. Metin Esen<sup>6</sup>, Ahmet Karabulut<sup>5</sup>, Günay Can<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

<sup>3</sup>İ. Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Düzce

<sup>4</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul

<sup>5</sup>S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

<sup>6</sup>Koşuyolu Kalp Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Halkımızda serum kreatininde hafif bozukluğun ve bunun yansıttığı böbrek fonksiyon bozukluğunun yaygınlığı ve bunun insülin direnci (IR), metabolik sendrom (MS) veya bileşenleri ile arasındaki ilişkinin araştırılması.

**Yöntem:** Serum kreatinin konsantrasyonları 1048 erkek ve kadında ölçüldü. Diyabet hastaları dışlandıktan sonra geri kalan 933 kişide glomerüler filtrasyon hızı da (GFR) Renal Hastalıkta Diyet Modifikasyonu formülü esas alınarak kreatinin değerlerine göre tahmin edildi. GFR değerlerine göre bireyler evre 2 ve evre  $\geq 3$  kronik böbrek hastalığı olanları da içerecek şekilde üç kategoriye ayrıldı. MS tanımı modifiye Adult Treatment Panel-III (ATP-III) kriterlerine göre yapıldı.

**Bulgular:** Kohortun %38.7'inde MS mevcuttu. Hafif renal fonksiyon bozukluğu (MRD) varlığı (tahmini GFR: 60-89.9 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> olanlar) her iki cinsiyet için geçerli olmak üzere çalışma popülasyonunun %50'sinde saptandı. Normal GFR'li grupla karşılaştırıldığında grup II'de, yaşa göre ayarlanmış vücut kitle indeksi (VKİ), homeostatik model değerlendirme (HOMA) indeksi, kan basınçları, total, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve serum proteinleri her iki cinsiyet için, apo B ve log TSH değerleri ise yalnız kadınlarda anlamlı olarak yüksekti. Üstelik belirtilen değişkenler ile GFR arasında anlamlı ve ters bir ilişki de mevcuttu. Çokdeğişkenli analizde MS varlığı ile ne GFR grupları arasında, ne de HOMA için kontrollü azalmış GFR olasılığı arasında anlamlı bir ilişki vardı. Oysa cinsiyet, yaş ve sistolik kan basıncı yanı

### ABSTRACT

**Objectives:** To investigate the prevalence of mild renal dysfunction and its association with insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MS) or its components among Turkish adults.

**Methods:** Serum creatinine concentrations were measured in 1048 male and female subjects. After excluding cases with diabetes mellitus, 933 participants of a representative cohort were studied cross-sectionally. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated based on serum creatinine concentrations using the Modification of Diet in Renal Disease formula. GFR was divided into 3 categories constituting chronic kidney disease stages 2 and  $\geq 3$ . MS was identified by modified criteria of the Adult Treatment Panel-III.

**Results:** MS existed in 38.7% of the cohort. Mild renal dysfunction (estimated GFR 60 to 89.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) existed in 50% of the study sample in both genders. Compared to the group with normal GFR, in category II, age-adjusted estimates of body mass index, homeostatic model assessment (HOMA) index, blood pressures, total, HDL-, LDL-cholesterol and serum proteins were all significantly elevated in both genders, as were apo B and log TSH in women alone. Stated variables were also significantly and inversely correlated with GFR. Whereas MS was not significantly associated with GFR categories, nor with reduced GFR when controlled for HOMA, HOMA –adjusted for MS as well as for sex, age and systolic BP- was significantly associated with likelihood for reduced GFR.

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Altan Onat  
Nispetiye Cad. 37/24, Etiler 34335 İstanbul  
**Tel** : 0 (212) 351 62 17  
**Faks** : 0 (212) 351 42 35  
**E-posta** : alt\_onat@yahoo.com.tr

sıra MS için ayarlı HOMA değerleri ile azalmış GFR olasılığı arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

**Sonuç:** Diyabeti bulunmayan orta ve ileri yaşta erişkinlerin yarısında böbrek fonksiyonlarında hafif bozukluk mevcut olup bu, MS ile ilişkili ateroskleroz dislipidemi bulunmaksızın, esas itibarıyla IR ile ilişkilidir. IR varlığı, MS'in santral obezite ile ilişkili öğelerinden bağımsız biçimde, GFR'deki hafif azalmada bile önemli rol oynar.

**Anahtar sözcükler:** dislipidemi, glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, metabolik sendrom, topluma dayalı çalışma

**Conclusions:** Mild impairment of kidney function is very common in nondiabetic middle-aged and elderly adults, is associated mainly with IR and related cardiovascular risk factors, in the absence of MS-related atherogenic dyslipidemia. IR is important even in mild reduction in GFR, an action independent of central obesity-related components of MS.

**Keywords:** dyslipidemia, glomerular filtration rate, kidney dysfunction, insulin resistance, metabolic syndrome, population-based study

2006;15 (4) 197-206

## Giriş

Bilimsel veriler, kronik böbrek hastalığının (KBH) önceleri tahmin edilenden çok daha yaygın bulunduğu (1,2) ve kardiyovasküler hastalığın ileri böbrek hastalığının ciddi bir komplikasyonu olduğuna işaret etmektedir (3). NHANES III çalışmasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda evrelere göre böbrek fonksiyonları ve kardiyovasküler risk profilleri araştırıldı ve toplam kardiyovasküler risk yükü ile tahmini glomerüler filtrasyon hızları (GFR) <60 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> arasında nispeten güçlü bir ilişkinin varlığı saptandı (2). Önceki çalışmalarda GFR ile kan basıncı (ters) ve HDL-kolesterol değerleri arasında (4) ve böbrek yetersizliği ile diyabet ve obezite varlığı arasında (5) anlamlı bir ilişki, ayrıca kadınlarda böbrek yetersizliği ile sigara içimi, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi arasında ilişki (5) bildirilmiştir. Üstelik, böbrek yetersizliği olan kişilerde fiziksel aktivite düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (6). Yakın zamanlarda yapılmış kardiyovasküler hastalık olmayan kohortu içeren topluma dayalı büyük bir çalışmada, KBH varlığının olumsuz sonuçlanım için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (7).

Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan mikroalbuminurinin, MS olan hastalarda genel popülasyondan çok daha yaygın olduğu son birkaç yıldır bilinmektedir. Bunu destekler şekilde NHANES III çalışmasında MS'li (5 kriterden 3'ünün var olduğu) hastalarda bileşenlerden sadece birine sahip veya hiçbirine sahip olmayanlara göre mikroalbuminuri için olasılık oranının (OO) 1.62-3.19 olduğu belirtilmiştir (8). Mikroalbuminuri yanında, GFR kardiyovasküler hastalık durumlarında böbrek fonksiyon bozukluğunun erkenden tanınmasında bir belirteç olarak giderek faydalı hale gelmiştir. Serum kreatinin konsantrasyonu GFR'nin dolaylı bir belirteci olarak genişçe kullanılmıştır. Kreatinin konsantrasyonundan GFR'yi tahmin amacıyla önerilen MDRD (Modification of Diet in Renal Disease çalışması) denkleminin, özellikle diyabetik hastalar için daha geçerli (9) bir formül olduğu

öne sürülmüştür (10).

Önceki çalışmalarda GFR'deki azalmada (<60 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) hiperinsülinemi (11), insülin direnci (12) veya MS'in (13) olası rolü araştırılmıştır (8). NHANES III çalışmasında yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol, sigara içimi, alkol tüketimi, fiziksel aktivite için ayarlandıktan sonra HOMA'nın her artan standart sapması için KBH olasılığının 1.30 (GA: %95 1.13; 1.50) yükseldiği gösterilmiştir (12). Framingham çalışmasının ileriye dönük bir analizinde, yaş, cinsiyet, başlangıç GFR değerleri ve sigara içimi için gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra, MS'in KBH gelişimi için nispi riskinin 1.46 ile sınırdan bir anlamlılığa sahip (p=0.06) olduğu, insülin direncinin nispi riskinin ise çoklu değişkenler için yapılan ayarlama sonrası zayıfladığı ve sınırdan anlamlı olabildiği belirtilmiştir (13).

Bu bilgilere rağmen, hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun (burada tahmini GFR değeri 60-89.9 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>), insülin direnci ve subklinik inflamasyon olmak üzere MS ve bileşenleri ile ne oranda ilişkili olduğuna dair veri bulunmamaktadır. Üstelik azalmış GFR ile çeşitli risk parametrelerinin ve bu olası ilişkinin farklı etnik gruplarda daha iyi araştırılması gerekmektedir. Metabolik sendrom sıklığının yüksek oluşu nedeniyle erişkin bir Türk popülasyonu bu araştırma için uygun bir örnektir (14). Dolayısıyla, bu kesitsel çalışmanın amacı, serum kreatinin düzeylerinden tahmin edilen GFR ile MS olasılığı veya IR arasındaki bağımsız ilişkinin varlığını, ağırlıklı olarak hafif böbrek fonksiyon bozukluğuna (evre 2 KBH) sahip kadın ve erkek TEKHARF katılımcılarında araştırmaktır.

## Örneklem ve Yöntem

Çalışma örneklemini, 1990 yılından itibaren neredeyse her iki yılda bir ülkenin tüm coğrafi bölgelerini içerecek şekilde yapılan, erişkinlerimizde kalp hastalığı ve risk faktörlerinin sıklığına yönelik ve TEKHARF kısa adıyla bilinen popülasyona dayalı çalışmanın kohortundan alınmış olup (15); ör-

neklem ile ilgili detaylar daha önce tarif edilmiştir (16). Kohortun son takibi 2005 yılı yazında Türkiye nüfusunun yarısının yerleşik olduğu İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde yapıldı. Serum kreatinin düzeyleri saptanmış, 35 yaş ve üzerindeki 1053 kişi çalışmaya uygun olup, bunlardan diyabetik olan 59 erkek ve 61 kadın (%11.4) dışlandıktan sonra, kalan 933 kişi eldeki çalışmaya dahil edildi. Kohorttaki bireyler taramayla ilgili açıklama notunu okuduktan sonra bilgilendirilmiş rıza formunu imzaladılar.

### **Tanımlamalar**

Diabetes mellitus (DM) tanısı Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilen kriterlere göre (17), yani serum açlık glukozunun  $\geq 126$  mg/dL (veya 2 saatlik postprandiyal glukoz  $>200$  mg/dL) bulunuşu ve/veya diyabet tedavisi altında olmaya göre konuldu. National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel: ATP III) (18) kriterlerine göre 5 kriterden 3'ünü karşılayan bireylerde metabolik sendrom olduğu kabul edildi. Bu kriterlerden prediyabetikler için açlık glukozu 100-125 mg/dL (17) düzeyi alınarak; abdominal obezite kriteri TEKHARF verilerine dayanarak kestirim değeri erkeklerde  $\geq 95$  cm ve kadınlarda  $\geq 91$  cm alınmak suretiyle modifiye edildi (19). HDL-kolesterol düzeyi kadınlarda  $<50$  mg/dL yerine  $<45$  mg/dL alındı. Zira a) Türklerde HDL-kolesterol düzeyi genetik olarak düşük olma eğilimi gösterir ve kadınların yarısından fazlasında bu değer  $<45$  mg/dL'dir; b) değer ortalama cinsiyet farklılığı ve çoklu lineer regresyon analizlerindeki cinsiyet farkı ile de oldukça uyumludur; c) Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project (21) çalışmasında MS'li kişilerdeki cinsiyetler arasında ortalama 4.9 mg/dL'lik HDL-kolesterol farkıyla kısmi uyum içindeydi. TG düzeyleri bakılmayan örneklemin beşte birini oluşturan bireylerde ise MS tanısı, 5 kriterden 3'ü yeterli olduğundan TG düzeyleri dışındaki kriterlerle konuldu; iki kriteri karşılayan az sayıda bireyde bir önceki taramadaki MS durumuna göre karar verildi.

Normal glukoz metabolizmasına sahip bireyler arasında, insülin direnci HOMA eşitliği ile açlık insülin ve glukoz konsantrasyonlarından hesaplandı.

$HOMA = \text{açlık glukoz (mmol/L)} * \text{açlık insülin düzeyi (mikroünite/mL)} / 22.5$  (22).

Tahmini GFR değerleri (mL/dakika/1.73 m<sup>2</sup>) MDRD tarafından geliştirilen kısaltılmış bir eşitlikle (10,23)  $= (186.3 * (\text{serum kreatinin})^{-1.154} * \text{yaş}^{-0.203} * 0.742$  [kadınlar için ]) hesaplandı. GFR değerlerinin esas alındığı böbrek fonksiyonu düzeylerine göre sınıflandırılan bireylerin kategorilere dağılımı şu şekildeydi;  $\geq 90$  mL/dak: 202 erkek ve 243 kadın, 60-89.9 mL/dak: 226 erkek ve 243 kadın ve  $<60$  mL/dak: 26 erkek ve 27 kadın.

### **Risk faktörlerinin ölçümü**

Sigara içimi hiç sigara içmemiş, eskiden içmiş ve halen içen tarzında sınıflandı. Haftada bir veya daha fazla alkol alan kişi alkol kullanıcısı olarak kabul edildi. Vücut ağırlığı bir terazi kullanılarak ayakta durarak ve hafif bir iç giysisi varken ölçüldü. Bel çevresi mezür ile (Roche LI95 63B 00), kişi ayakta dururken, üzerinde sadece iç çamaşırı ile ve alt kaburga kenarı ile krista iliaka arasındaki mesafenin ortasından ölçüldü. Vücut kitle indeksi, ağırlığın boyun karesine (kg/m<sup>2</sup>) bölünmesine göre hesaplandı. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri, tedrici olarak artan düzeyleri belirten aşağıdaki şemanın da yardımıyla katılımcı tarafından dört gruptan birine ayrıldı: derece 1: büroda çalışma, dikiş-örgü işi yapma, günde  $>1$  km yürüme; derece 2: tamir işleri yapma, ev işi yapma, günde 1-2 km yürüme; derece 3: duvar ustası, marangoz, kamyon şoförü, yer ve pencere temizliği, günde 4 km yürüme; derece 4: ağır işçi, çiftçi, düzenli sportif aktivite yapma (16).

### **Kan örnekleri**

Bu çalışmada kan örnekleri bireylerin 2/3'ünde 11 saat veya daha fazla açlık sonrası alındı. Örnekler, birkaç saat içinde buz paketleri ile sarılarak İstanbul'a iletildi ve Yıldız Teknik Üniversitesi'ndeki analize kadar derin dondurucuda ( $-75^{\circ}\text{C}$ 'ta) depolandı. Serum kreatinin, total kolesterol, açlık trigliseridleri, glukoz ve HDL-kolesterol (çöktürme olmaksızın direkt yöntemle), Hitachi 902 otoanalizöründe Roche Diagnostic tarafından üretilen enzimatik kitler ile ölçüldü. Kreatinin ölçümü 0.2 mg/dL analitik duyarlılığa sahip olarak rate-blanking (hız örtücü) ve Jaffe reaksiyonuna dayanan kompensasyon ile kinetik kolorimetrik yöntemle gerçekleştirildi. LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre (24) hesaplandı. İnsülin konsantrasyonları Roche kitleri ve Elecsys 1010 immünoanalizörü kullanılarak kemilüminesan immüno-metrik yöntemle ölçüldü. CRP ve apolipoprotein B konsantrasyonları Behring kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle (BN Prospec, Behring Diagnostics, Westwood, MA) ölçüldü.

### **Verilerin analizi**

İnsülin, HOMA indeksi, CRP, TSH ve GFR değerleri normal dağılım göstermediğinden, bu parametreler logaritmik transformasyona tabi tutularak değerlendirilmeye alındı. Tanımlayıcı parametreler yaş ayarlı tahmini ortalama değer  $\pm$  standart hata ve yüzde değer olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda tahmini ortalamaların gruplar arasındaki anlamlılığını saptamak için iki taraflı t-testi ve Bonferroni ayarlaması kullanıldı. Diğer gruplar arasında

ortalamalar ve oranlar arasındaki farkların analizi iki taraflı t-testi ve Pearson's ki-kare testi ile yapıldı. Devamlı değişkenlerin analizi için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Olasılık oranları ve %95 güven aralığı (GA), yaş ve diğer karışabilecek faktörlerin denetlendiği lojistik regresyon analizi modelleriyle elde edildi. Logaritmik transformasyon yapılmış bir bağımsız değişkenin olasılık oranı (OO) 2'ye katlama tarzında ifade edildi ve ortaya çıkan log OR değeri 0.2 ile çarpıldıktan sonra antilogu alınarak hesaplandı. İki yönlü testte p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz Windows için SPSS- 10 programı (SPSS Inc., Chicago, Ill, Nr. 9026510) ile yapıldı.

### **Bulgular**

Örneklemin ortanca yaşı (dörtte bir dilimlerrarası dağılımı) 52 (44-65) yıl idi. MS tanısı 235 erkek (%45.3) ve 253 kadında (%47.4) konuldu. Koroner kalp hastalığı 85 erkek (%16.6) ve 80 kadında (%15) mevcuttu.

### **Serum kreatinin değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı**

Kreatinin ortalama konsantrasyonları erkeklerde  $0.98 \pm 0.29$  mg/dL, kadınlarda  $0.78 \pm 0.17$  mg/dL bulundu. Tablo I'de görüldüğü gibi, yaşlanmayla erkeklerde anlamlı artış kaydedilmediyse de, kadınlarda 60 yaşından itibaren anlamlı yükselme gözlemlendi. Serum kreatinin ve hesaplanan GFR değerleri arasında hem kadınlarda ( $r=-0.955$ ) hem de erkeklerde ( $r=-0.964$ ) yüksek ters korelasyon saptandı. Kadınlarda 221 kişide (%41) normal böbrek fonksiyonu (GFR  $\geq 90$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>'ye denk) değeri olan <0.73 mg/dL, 278 kişide (%52) hafifçe bozulmuş böbrek fonksiyonu (GFR 60-89.9) değeri olan 0.73-1.00 mg/dL, 36 kişide ise (%6.7) orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu değeri olan 1.01-1.92 mg/dL düze-

yi saptandı. Erkeklerde bu kategorilere sırasıyla serum kreatinin düzeyi <0.94, 0.94-1.28 ve >1.28 mg/dL karşılık gelmekteydi ve dilimler 221, 256 ve 30 erkekten oluşuyordu.

### **Korelasyonlar ve kreatinin klirensinin belirleyicileri**

Serum kreatinin düzeyleri ile çeşitli risk faktörleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo II'de her cinsiyet için verilmektedir. Yaş, log HOMA, serum total protein ve albümin, açlık glukozu, total kolesterol sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile diyabet her iki cinsiyette kreatinin ile anlamlı bir ilişki göstermekteydi. Halbuki, serumda trigliserid, total bilirubin ve CRP yalnızca erkeklerde, bel çevresi, apo B düzeyleri ve MS ise yalnızca kadınlarda anlamlı ilişki göstermekteydi.

### **GFR değerlerinin dağılımı ve kovaryatları**

Diyabeti olmayan bireylerde ortanca GFR değerleri MDRD formülünden hesaplanınca (10), erkekler için 87.9 (76-100.8) ve kadınlar için 87.0 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> (74.2-100.3) bulundu; yani erkekler her 1.73 m<sup>2</sup> başına kadınlardan sadece 1 mL/dak daha yüksek GFR değerlerine sahipti. Normal böbrek fonksiyonu (GFR  $\geq 90$ ) erkeklerin %44.8'inde ve kadınların %41.9'unda saptandı. Erişkinlerin yarısında hafifçe bozulmuş böbrek fonksiyonları (GFR 60-89.9), erkeklerin %5.9'unda ve kadınların %6.6'sında evre  $\geq 3$  bozukluk vardı (tahmini GFR <60 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) ve %0.3'ünde GFR değeri <30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> idi.

### **Yaşa göre ayarlanmış tahmini GFR kategorileri**

Tablo III'te GFR'nin üç kategorisi ve cinsiyete özgü risk karakteristiklerinin yaşa göre ayarlanmış ortalama

**Tablo I. Erkek ve kadınlarımızda yaş gruplarına göre ortalama serum kreatinin değerleri**

	Erkekler			Kadınlar		
	n	Ortalama	SD	n	Ortalama	SD
Genel	513	0.98	0.29	535	0.78	0.17
35-39 yaş	20	0.94	0.15	41	0.71	0.11
40-49	182	0.93	0.16	167	0.74	0.15
50-59	144	1.01	0.44	141	0.76	0.16
60-69	95	1.01	0.23	109	0.82*	0.22
$\geq 70$ yaş	72	1.05	0.21	77	0.84	0.17

\*Önceki gruplardan anlamlı fark.

Tablo II. Serum kreatinin ile risk parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları\*(r)

	Erkek n=513		Kadın n=535	
	r	p	r	p
Kreatinin klirensi	-0.477	0.000	-0.40	0.000
Total protein	0.269	0.000	0.293	0.000
Yaş	0.167	0.000	0.247	0.000
Log HOMA (n=478)	0.163	0.013	0.112	0.049
Açlık glukozu (n=591)	0.161	0.003	0.105	0.259
Serum albümin	0.156	0.000	0.282	0.000
Trigliseridler (n=599)	0.135	0.018	0.045	AD
Log C-reaktif protein (n=467)	0.134	0.036	0.058	AD
Total kolesterol	0.13	0.003	0.200	0.000
Diyabet varlığı	0.126	0.004	0.101	0.019
Yüksek kan basıncı#	0.122	0.006	0.167	0.000
Sistolik kan basıncı	0.111	0.013	0.098	0.024
Diyastolik kan basıncı	0.111	0.013	0.128	0.003
Log insülin (n=482)	0.111	0.088	0.09	0.114
Total bilirubin	0.089	0.044	0.037	AD
Fiziksel aktivite derecesi	-0.104	0.019	-0.03	AD
Metabolik sendrom varlığı	0.072	0.105	0.113	0.009
Bel çevresi	0.072	0.105	0.143	0.001
Apolipoprotein B (n=464)	0.084	0.191	0.124	0.037
LDL-kolesterol (n=599)	0.057	AD	0.147	0.005
HDL-kolesterol	0.028	AD	0.12	0.005
Sigara içimi	-0.082	0.064	-0.055	AD
Log SHBG	-0.09	0.142	-0.074	AD
Fibrinojen	0.091	AD	0.105	AD
Vücut kitle indeksi	0.056	AD	0.068	0.116

\*Pearson katsayısı.  
#≥130/85 mmHg.  
AD: anlamlı değil.

tahmini değerleri verilmektedir. Kategori II'de ortalama tahmini GFR düzeyi normal gruba göre kadın ve erkeklerde sırasıyla 29 ve 30 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> kadar düşüktü. Kategori II'de normal grupla karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de, VKİ, log HOMA, diyastolik KB, total ve LDL-kolesterol, serum protein ve albümin değerleri yüksekti. Ek olarak, kategori II'de erkeklerde anlamlı şekilde yüksek açlık glukoz ve trigliserid değerleri, kadınlarda ise daha yüksek sistolik KB, HDL-kolesterol ve TSH değerleri saptandı. Üstelik, bel çevresi, fiziksel aktivite düzeyleri ve serum bilirubin değerleri, normallerle kıyaslandığında sadece kategori III'teki erkeklerde anlamlı olarak farklı bulundu. Sigara içenlerin oranı azalan GFR katego-

rilerinde anlamlı olarak gerilemekte; ancak MS sıklığı GFR kategorilerinde anlamlı farklılık göstermemekteydi.

MS, tansiyon yüksekliği ve koroner hastalıkta kreatinin ve GFR ortalama düzeyleri - diyabeti dışlanmış örneklemde - cinsiyetler için ayrı olarak Tablo IV'te özetlenmiştir. MS'te gerek erkek gerek kadında kreatinin ortalama değerinde anlamlı fark kaydedilmezken, yüksek kan basıncında her iki cinsiyette de kreatinin konsantrasyonları normal basınçlı bireylere göre anlamlı biçimde ortalama 0.05 ilâ 0.07 mg/dL daha yüksek çıkmıştır. Ortalama tahmini GFR yüksek kan basıncı durumunda her iki cinsiyette anlamlı ölçüde ve 9-10 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> azaldığı gibi, kadında MS'te 6 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>, erkekte

**Tablo III. Diyabeti bulunmayan erkek ve kadınlarımızda GFR kategorilerine göre yaşa göre ayarlanmış risk parametre değerleri**

GFR kategorileri	Erkek n=454				Kadın n=479				p<		
	Kat. I n=202		Kat. II n=226		Kat. I n=209		Kat. II n=243				
	Ort.	SE	Ort.	SE	Ort.	SE	Ort.	SE			
Kreatinin (mg/dL)	0.82	0.1	1.05	0.10	1.40	0.64	0.08	0.83	0.08	1.21	.000
Yaş (yıl)	50.2	9.7	56.4	11.7	67.7	50.0	10.2	56.1	11.7	66.5	.000
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.4	0.31	28.3*	0.3	29.9	29.8	0.42	31.1*	0.38	31.3	
Bel çevresi (cm)	93.9	0.85	95.4	0.8	100.4#	88.0	0.86	90.3	0.8	92.0	AD
Sistolik kan basıncı, mmHg	124.2	1.5	127.4	1.4	136.6*	125.8	1.6	130.6*	1.4	121.8	
Diyastolik kan basıncı, mmHg	77.2	0.9	80.1*	0.9	83.0	76.9	0.9	80.7*	0.85	80.3	
Log HOMA $\uparrow$	478	1.56	1.1	2.01*	2.76	1.80	1.07	2.18*	1.07	2.12	
Log açlık insülini $\uparrow$ (mIU/l)	480	7.36	1.08	8.69	11.8	8.24	1.86	9.64	1.78	9.38	AD
Total kolesterol (mg/dL)	180.2	3.2	201.5*	2.8	204.5	186.8	2.8	203.6*	2.5	212.2	
HDL-kolesterol (mg/dL)	39.4	0.8	41.1	0.67	40.2	46.1	0.8	49.6*	0.8	52.6	
LDL-kolesterol (mg/dL)	102.6	3.6	122.9*	3.3	120.9	115.1	3	127*	2.4	129.2	
Açlık trigliseridleri (mg/dL)	151.9	9.2	185.8*	8.4	212.9	138.1	6.1	143.6	5.8	158.4	AD
Açlık glukoza (mg/dL)	540	87.0	2.3	96.6*	2.1	89.6	1.8	93.1	1.7	92.1	AD
Total protein (g/dL)	7.09	0.05	7.58*	0.05	7.71	7.12	0.05	7.58*	0.04	7.28	
Serum albümin (g/dL)	4.26	0.03	4.49*	0.03	4.61	4.2	0.02	4.45*	0.02	4.56	
Log C-reaktif protein $\uparrow$ , mg/L	466	2.04	1.1	1.97	2.76	2.79	1.11	2.43	1.1	3.04	AD
Apolipoprotein B (mg/dL)	466	101.1	2.6	103.7	2.5	97.3	2.4	106.8*	2.2	105.8	
Halen sigara içen, %	-	52.5	33.5	7.6	0.000	17.9	14.8	7.4	0.041		
Alkol kullanımı, %	-	20.4	14.8	7.7	AD	1.5	0.8	3.8	AD		
Metabolik sendrom, %	-	38.1	45.1	57.7	<.10	30.6	36.2	48.1	AD		

$\uparrow$  log-transformasyonlu ortalama ve standart hata.

#Bitişik iki daha düşük kategoriden anlamlı şekilde yüksek, yaşa göre ayarlı değil, belirtilmemiş değişkenler için n=933, GFR: glomerüler filtrasyon hızı; HOMA: homeostatik model değerlendirilmesi.

Kat: kategori.

**Tablo IV. Bazı durumların varlığı ve yokluğunda 933 erişkinde ortalama kreatinin değerleri (mg/dL)**

	n	Yok Erkek		Var Erkek		Yok Kadın		Var Kadın	
		Kreatinin mg/dL	Kreatinin mg/dL	GFR mL/dak	GFR mL/dak	Kreatinin mg/dL	Kreatinin mg/dL	GFR mL/dak	GFR mL/dak
Metabolik sendrom	359	0.96	0.985	89.0	85.8	0.757	0.792	88.2	82.3*
Yüksek kan basıncı	561	0.932	0.999*	92.9	83.7*	0.734	0.787*	93.0	82.7*
Koroner kalp hastalığı	130	0.956	1.056*	89.3	77.3*	0.768	0.777	86.8	81.8

\*Anlamlı farklılık.

koroner kalp hastalığında anlamlı biçimde 12 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> kadar düşüktü.

### **Çoklu ayarlanmış modellerden GFR kategorileriyle MS ve IR arasındaki ilişki**

Tablo V'te önce MS için tahmini GFR kategorilerinin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış ilişkisi özetlenmiş olup arada herhangi bir cinsiyet için anlamlılık kaydedilmemiştir. Sürekli değişken olarak alınan log HOMA için sigara içimi, bel çevresi ve sistolik KB açısından ayarlama sonra tahmini GFR kadınlarda ve her iki cinsiyet bir arada ters yönde anlamlılık gösterdi. HOMA'nın iki kat yükselmesine, GFR'de %14 azalmanın eşlik etmesinin denk geldiği hesaplandı. GFR'nin normal sınırın altına (<90 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) düşmesi durumu için MS ile log HOMA birlikte lojistik regresyon analizine tabi tutulduğunda, MS anlamlılık göstermezken, log HOMA 2.63'lük bir olasılık oranı (%65 GA 1.39; 4.99) ile anlamlı ilişki sergiledi (Tablo VI). Bu bulgu da HOMA'nın iki kat yükselmesine, GFR'de <90 mL/dak düzeyine inme olasılığının %17 oranında eşlik ettiğini ifade etmekteydi.

### **Koroner kalp hastalığı ile böbrek fonksiyon bozukluğu ilişkisi**

Bağımlı değişken olarak KKH'nin alındığı ve yaş, sigara içme durumu, bel çevresi ve sistolik kan basıncı için ayarlanmış lojistik regresyon modelinde, GFR kategorilerinde azalma kadınlarda anlamlı ilişki göstermedi (Tablo VII). Erkeklerde GFR 2. kategorisi sınırdan anlamlı, üst kategori anlamlı biçimde yüksek olasılık sergiledi (OR 3.28; %95 GA 1.11; 9.7).

### **Tartışma**

Orta-ileri yaşta erişkinlerimizi içeren ve serum kreatinin düzeylerinin incelendiği bu çalışmada, erkekte 0.94-1.28 mg/dL, kadında 0.73-1.00 mg/dL'lik kreatinin düzeyleri, hafif böbrek fonksiyon bozukluğunu ifade et-

mekteydi ve popülasyonun yarısında saptandı. Bu düzeyler ve karşılık geldiği GFR yaş, insülin direnci göstergesi, serum total protein ve albümin, açlık glukozu, total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile diyabet her iki cinsiyette, bazı diğer kalp-damar risk faktörleriyle de bir cinsiyette veya diğerinde korelasyon göstermekteydi. GFR kategorileri çok değişkenli analizde MS olasılığı ile birlikte gitmemekteydi; GFR'de azalmanın HOMA ile ilişkili olduğuna dair kanıt sağlandı ve ayrıca, bunun erkekte KKH olasılığının artması eğilimi sergilediği de gözlemlendi.

Mevcut çalışmadaki ortanca tahmini GFR (87.4 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) benzer yaş dağılımı gösteren Framingham Offspring kohortundaki ortalama GFR (86 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) değerine çok benzerdi (13).

### **Hafif böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili özelliklerin anlamı**

Amerikalı erişkinlerde evre 2 (60-89.9 mL/dak/ 1.73 m<sup>2</sup>) böbrek fonksiyon bozukluğu oranı %27.9 olarak bildirilmişken (2), benzer bozukluk, ortalama 10 yaş daha ileri yaşta Türk erişkinlerinden oluşan örneklemin yarısında saptanmış olup sıklık yaş için standartlaştırılırsa, oranlar kabaca benzer olur.

Her iki cinsiyette de VKİ, HOMA, diyastolik KB, total ve LDL-kolesterol, serum albümin hafif böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulundu. Albümin yüksekliğinin plazma onkotik basıncını yükselterek GFR'yi düşürdüğü bilinmektedir. Framingham Kalp çalışmasında hiperkolesterolemi sadece kadınlarda böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuşken (5), MDRD çalışmasında GFR ile LDL-kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır (4). Eldeki çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğunun hafif derecelerinde bile total veya LDL kolesterol yüksekliği ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Kategori II'de, yalnızca erkeklerde normallere göre anlamlı olarak yüksek açlık glukoz ve trigliserid düzeyleri ve yalnızca kadınlarda an-

<b>Tablo V. Tahmini GFR ile metabolik sendrom ve log HOMA'nın ayarlı ilişkileri</b>						
Bağımlı değişken: Metabolik sendrom						
	Erişkin, n=933		Erkek, n=454		Kadın, n=479	
	OR	%95 GA	OR	%95 GA	OR	%95 GA
Cinsiyet (E)	0.70	0.54; 0.92				
GFR kategori 2	1.14	0.85; 1.52	1.24	0.83; 1.85	1.05	0.69; 1.58
GFR kategori 3	1.46	0.79; 2.71	1.79	0.74; 4.31	1.22	0.51; 2.92
Yaş (yıl)	1.024	1.011; 1.036	1.013	1.00; 1.03	1.035	1.017; 1.052
Modele 194 erkekle 165 kadın MS'li dahildi.						
Bağımlı değişken: Log HOMA						
	n=471		n=199		n=272	
	β katsay.	p	β katsay.	p	β katsay.	p
Cinsiyet (M)	0.06	AD				
Yaş (yıl)	-0.0017	AD	0.0008	AD	-0.0024	AD
Tahmini GFR¶	0.463	0.024	0.383	0.11	0.485	0.075
Sistolik BP (mmHg)	0.001	AD	0.001	AD	0.0023	0.01
Sigara içme durumu	-0.021	AD	-0.029	AD	-0.095	AD
Bel çevresi (cm)	0.01	0.000	0.017	0.000	0.0076	0.000
Erkeklerdeki model anlamlı olup (F=18.6, p<0.001) HOMA varyansının %32'sini açıklıyordu.						
Kadınlardaki model anlamlı olup (F=10.6, p<0.001) HOMA varyansının %16'sını açıklıyordu.						
¶log-transformasyonlu.						

lamlı olarak yüksek sistolik KB, HDL-kolesterol ve TSH değerleri saptandı.

Bu risk faktörlerinin insülin direnci ile ilintili olarak tanımlanabilmesine karşılık, şaşırtıcı bir şekilde HDL kolesterolde yükseklik ve hipertrigliseridemi yokluğuna eğilim saptandı. Amerikan yetişkinlerinde yapılmış olan MDRD çalışmasındaki bulguların aksine, çalışmamızda HDL kolesterol değerleri GFR ile ters ilişki göstermesine mukabil (p<0.004), trigliserid değerleri ile GFR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (4). Anılan çalışma böbrek fonksiyon bozukluğunun ağırlıklı olarak daha belirgin olduğu hastaları içermektedir. ARIC çalışmasında, yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri

olan bireylerin kreatinin yükselmesi için artmış riske sahip olduğu belirtilmişti (25). Başka bir çalışmada ise, MS olan (n=802) ve olmayan (n=823) iki grup hipertansif hastada yaş, kan basıncı, sigara içimi, lipid profilini de içeren çokdeğişkenli analizde serum glukoz düzeyleri ve yaşın azalmış GFR'nin en önemli iki bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiş; ancak bu çalışmada insülin direnci ölçülmemiştir (26).

Risk faktör yumağı ilişkisi MS'in diğer özellikleri (yani santral obezite ve ilişkili dislipidemi) olmaksızın insülin direnci ile açıklanabilir. Biz yeni olarak modifiye ATP III kriterlerine göre MS tanısı almamış insülin direnci ile kendini gösteren Türk erişkinlerinin (insülin direnci olan

<b>Tablo VI. Azalmış GFR ile insülin direnci/metabolik sendrom ilişkisi</b>						
	Erişkin (n=476)		Erkek (n=201)		Kadın (n=275)	
	OR	%95 GA	OR	%95 GA	OR	%95 GA
Cinsiyet (E)	0.94	0.63; 1.38				
Log HOMA	2.63	1.39; 4.99	2.62	0.98; 6.99	2.55	1.08; 6.01
Metabolik sendrom	0.68	0.43; 1.07	0.78	0.38; 1.59	0.64	0.35; 1.15
Yaş (yıl)	1.05	1.033; 1.07	1.06	1.03; 1.10	1.05	1.02; 1.07
Sistolik KB (mmHg)	1.008	1.00; 1.018	1.014	1.00; 1.30	1.005	0.99; 1.02
Modele 86 erkekle 100 kadın MS'li ve 110 erkekle 151 kadın azalmış GFR'li (<90 mL/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) dahildi.						



Tablo VII. GFR kategorileri ile koroner kalp hastalığı ilişkisi

	Erişkin (n=914)		Erkek (n=444)		Kadın (n=470)	
	OR	%95 GA	OR	%95 GA	OR	%95 GA
Cinsiyet (Erkek)	1.26	AD				
GFR kategori 2	1.19	AD	1.86	0.94; 3.68	0.76	AD
GFR kategori 3	0.99	AD	3.28	1.11; 9.70	0.23	0.054; 0.98
Yaş (yıl)	1.07	1.05; 1.09	1.06	1.05; 1.093	1.08	1.05; 1.11
Sigara içimi	AD; p trend 0.022		AD; p trend 0.028		AD	
Bel çevresi (cm)	1.009	0.99; 1.026	0.994	AD	1.025	1.001; 1.05
Sistolik KB (mmHg)	1.012	1.003; 1.02	1.009	1.00; 1.023	1.013	1.000; 1.026
Model 67 erkek ve 63 kadın koroner arter hastasını içermektedir.						
Yüksek kan basıncı bel ile ayarlanınca GFR kategorilerinin ilişkisi kayboluyor.						

ve olmayan), MS'lilerden normal HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerine sahip olmaları, kadınların daha fazla sigara içicisi olmaları, bel çevresi ile kan basıncında anlamlı fakat sadece hafif artış sergilemeleri ile ayrıldıklarını, yani kategori II'deki bireylerin özelliklerine sahip olduğunu bildirdik (19). Bu nitelikler Türklerde (MS tipi) ateroskleroz dislipidemisinin, izole orta derece insülin direncinden oldukça bağımsız (yani daha ilerlemiş santral obezite ve/veya azalmış adiponektin düzeylerinin varlığını gerektiren) biçimde geliştiğini düşündürmektedir. Düşük GFR ile HDL kolesterol arasındaki pozitif ilişkideki (ve hipertrigliseridemi yokluğundaki) zahiri çelişki, dislipidemili bireylerin çoğunluğu normal GFR'li grupta kalırken, aşırı santral obezite yokluğuna rağmen insülin direnci birlikteliği bulunan bireylerin kategori II'ye geçmesi sonucuna atfedilebilir.

#### **MS'ten ziyade insülin direnci GFR'deki azalmayı belirlemektedir**

MS ne GFR kategorileri ile, ne de HOMA için ayarlı azalmış GFR ile anlamlı ilişkili değilken, yaş, cinsiyet ve sistolik kan basıncının yanı sıra, MS için ayarlanmış HOMA'nın GFR'de azalma olasılığı ile ilişkili olması, insülin direncinin GFR'nin anlamlı ve ters bir kovaryatı bulunması, MS'in diğer bileşenlerinden ziyade, bizatihi IR'nin hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olup klinikte takip edilen 50 hastada Fliser ve arkadaşları da (27), böbrek hastalığı seyrinin erken döneminde IR ve beraberinde hiperinsülinemi varlığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Eidemak ve arkadaşları (28), çalışmalarında nondiyabetik hafif-orta şiddette KBH'si olanlarda insülin duyarlılığını ve aerobik iş kapasitesini ölçmüş ve sadece son dönem KBH'de değil, hafif-orta şiddette KBH'de de hem insülin direnci hem de insülin düzeyle-

rinde yükseklik olduğunu göstermişlerdir. Bulgularımız, farklı etnik grupları içeren NHANES çalışmasında (12), GFR <60 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> olarak tarif edilen KBH varlığının nondiyabetik erişkinlerde IR ile ilişkili olduğuna ilişkin bulguyu desteklemektedir, fakat bunun MS için geçerli olup olmadığı o çalışmada incelenmemiştir. İleriye dönük Framingham Kalp çalışmasında (13), çoklu ayarlanmış modellerde MS varlığı KBH gelişmesini 1.46'lık (p=0.06) nispi risk artışı ile öngördürmüştük, ortanca HOMA indeksinin üstünde olanlar altında olan katılımcılara kıyasla anlamlı olmayan (p=0.06) 1.61'lik bir risk artışı göstermiş, daha başka değişkenler için ayarlanma sonunda anlamlılığını yitirmiştir. Ancak, KBH için MS ve IR birlikte değerlendirilmemiştir. Eldeki kesitsel çalışma, diyabeti bulunmayan bir genel popülasyonda, IR'nin GFR'deki hafif azalmada bile önem taşıdığını ve bu etkinin MS'in diğer bileşenlerinden bağımsız olduğunu belirleyen ilk çalışmadır. HOMA'nın ikiye katlanmasına eşlik eden azalmış GFR olasılığı için bulduğumuz 1.17'lik OR, HOMA indeksinde 1 standart sapmalı artışın KBH olasılığının 1.3 kat yükselmesiyle birlikte gittiğine dair bulgu (12) ile uyum içindedir.

CRP ve GFR: CRP ile GFR arasında ters bir korelasyon olduğunu gösteren birkaç farklı bildiriden (29,30) farklı olarak, CRP ile tahmini GFR arasında çalışmamızdaki ters ilişki, iki cinsiyette de istatistik anlamlılığa ulaşmadı. Bu, muhtemelen CRP ölçülen örneklemimizin küçük oluşundan kaynaklanmaktadır.

Kısıtlılıklar: Çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel yargılara varmayı önlemektedir. Ulaşılan sonuçlar MS'in sık olmadığı bir popülasyon için geçerli olmayabilir. Orta şiddette veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireyleri ayrıntılı incelemek için örneklemin boyutu yeterli değilse de, bu husus mevcut çalışmanın amacının dışında kalır. İncelememizin gücü, rastgele seçilmiş bir po-

pülasyona dayalı olması, kan basıncı ve glukoz verilerinin ölçüme dayanması, MS ve insülin direncinin bir göstergesiyle GFR ilişkilerinin değerlendirilmesine imkân tanımaktadır.

Hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun klinik önemi ne dair sorunun cevabının gelecekte verilmesi gerekmektedir. Yine de, hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun erken belirlenmesi, klasik risk faktörlerinin optimum tedavisi yoluyla kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için potansiyel sağlayabilir ve böylece böbrek yetersizliğinin ortaya çıkma riskini azaltabilir.

Biz, diyabet olmayan orta ve ileri yaşta Türk erişkinlerinin yarısında hafif böbrek fonksiyon bozukluğunun (GFR 60-89.9 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup>) var olduğu ve bu duruma, MS ilişkili aterosjen dislipidemi olmaksızın, insülin direncinin önemli oranda katkı sağladığı sonucuna vardık.

### **Teşekkür**

TEKHARF Çalışması'nın 2005 taramasını destekleyen Türk Kardiyoloji Derneği'ne ve AstraZeneca, Pfizer ile Sanofi-Aventis (İstanbul) ilaç şirketlerine müteşekkirimiz. Kısmi lojistik destekleri için Sağlık Bakanlığına teşekkür ederiz. Ekip üyelerinden Bay M. Özmay'ın çalışması takdire değerdir.

### **Kaynaklar**

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
2. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-7.
3. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35(suppl 1):S117-S131.
4. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327-35.
5. Cullerton 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.
6. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;62:997-1004.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;16:1307-15.
8. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl 2):S1-S246.
10. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemonne C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects. Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005;28:838-43.
11. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kidney Int* 1999;55:2450-56.

12. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, He J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-77.
13. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PWF, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease. *Diabetes Care* 2005;28:2436-40.
14. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-92.
15. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
16. Onat A, Avcı GŞ, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y. Plasma lipids and their interrelation in Turkish adults. *J Epidem Commun Health* 1992;46:470-476.
17. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
18. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
19. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordance between Insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006;55:445-52.
20. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, et al. Determinants of HDL-cholesterol and its prediction of coronary disease among Turks (Summary in English). *Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:9-16.
21. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005;95:194-198.
22. Mather KJ, Hunt AE, Steinber HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
25. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Kidney Int* 2000;58:293-301.
26. Segura JN, Campo C, Roldan C, Christiansen H, Vigil L, Garcia-Robles R, Rodicio JL, Ruilope LM. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S37-S42.
27. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-7.
28. Eidemak I, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Nielsen SL, Schmitz O, Strandgaard S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia* 1995;38:565-72.
29. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations in inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
30. Stuweling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, de Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population. *Kidney Int* 2003;63:654-61.