

# Kronik Böbrek Hastalığında Endotel Disfonksiyonu: Adiponektin ve İnflamasyonun Rolü

## *Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease: The Role of Adiponectin and Inflammation*

Mahmut İlker Yılmaz<sup>1</sup>, Kayser Çağlar<sup>1</sup>, Mutlu Sağlam<sup>2</sup>, Tayfun Eyileten<sup>1</sup>, Alper Sönmez<sup>3</sup>, Cengizhan Açıkcelik<sup>4</sup>, Taner Özgürtaş<sup>5</sup>, Yusuf Oğuz<sup>1</sup>, Abdulgaffar Vural<sup>1</sup>, Müjdat Yenicesu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD, Ankara

<sup>2</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyoloji BD, Ankara

<sup>3</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları BD, Ankara

<sup>4</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Epidemiyoloji BD, Ankara

<sup>5</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya BD, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon kronik böbrek hastalığında (KBH) kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye yol açan nedenler arasındadır. Adiponektin antiinflatuar bir proteindir. Kronik böbrek hastalığında endotel fonksiyonu ve adiponektin, hsCRP arasındaki ilişki hakkında bilgi yoktur. Bizim amacımız, kronik böbrek hastalığında endotel disfonksiyonu ile plazma adiponektin, hsCRP arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik böbrek hastalıklı 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalar K/DOQI kılavuzunda belirlenen glomerüler filtrasyon değerine (GFD) göre 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol olarak 25 sağlıklı kişi çalışılmıştır. Çalışmaya alınan tüm kişilerden venöz kan örneği alınmış ve detaylı metabolik panele ilaveten adiponektin ve hsCRP için de kan örnekleri alınmıştır.

**Sonuçlar:** Endotel fonksiyonu çalışmaya katılan tüm kişilerden elde edilen endotel bağımlı vazodilatasyon (EBVD) ve nitrogliserin aracılı vazodilatasyon değerleri ile değerlendirilmiştir. Evre 1 KBH olanlardaki plazma adiponektin düzeyi kontrol grubuna benzer iken diğer evre KBH olanların düzeyleri belirgin olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). İlave olarak hsCRP seviyeleri KBH'nin tüm evrelerinde belirgin olarak artmaktaydı. Endotel disfonksiyonunun belirteci olan EBVD bütün evrelerde belirgin olarak azalmaktaydı. Kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe, EBVD değeri de o kadar azalmaktaydı.

**Tartışma:** Sonuçlar, kronik böbrek hastalığında endotel disfonksiyonunun hem plazma adiponektin hem de hsCRP düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** endotel disfonksiyonu, adiponektin, kronik böbrek hastalığı

### ABSTRACT

**Aim:** Endothelial dysfunction and inflammation are among the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD). Adiponectin is an anti-inflammatory protein. There is no data about the relation between adiponectin, hsCRP and endothelial function in CKD. We aimed to investigate the relation between plasma adiponectin, hsCRP levels and endothelial dysfunction in CKD.

**Materials and Methods:** One hundred patients with CKD were studied. Patients were divided into 5 groups according to their GFR as assessed by K/DOQI guidelines. Twenty-five healthy subjects were studied as controls. Venous samples were obtained from all subjects and taken for adiponectin and hsCRP levels in addition to detailed metabolic panel. Endothelial function was assessed from all subjects by FMD and NMD.

**Results:** Plasma adiponectin levels of stage 1 CKD group were similar to those of the controls, while other groups had significantly higher values ( $p<0.001$ ). Additionally, hsCRP levels were significantly increased in all stages of CKD. Endothelial dysfunction as assessed by FMD levels were significantly decreased in all stages. The higher the stage of CKD, the lower the levels of FMD.

**Discussion:** The results show that both plasma adiponectin and hsCRP levels are associated with endothelial dysfunction in CKD patients.

**Keywords:** endothelial dysfunction, adiponectin, chronic kidney disease

2007;16 (2) 54-62

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Mahmut İlker Yılmaz  
GATA Nefroloji Bilim Dalı, 06108 Etlik, Ankara  
Tel: 0 (312) 304 40 76  
Faks: 0 (312) 304 29 00  
E-posta: mahmutiyilmaz@yahoo.com

### Giriş

Endotel, damarın iç yüzünü örten endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Endotel dokusunun başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçir-

genliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonunun önlenmesi, trombosit agregasyonunun ayarlanması ve vasküler yeniden biçimlenme (remodeling) sürecidir. Çeşitli etkenlerle bu fonksiyonların bozulması vasküler patolojiye yol açmaktadır (1,2).

Adipoz dokunun artması ile tip 2 diabetes mellitus (DM), dislipidemi ve ateroskleroz arasında bağlantı olduğu bilinmektedir (3-7). Son zamanlara kadar adipoz dokunun sadece lipidler için bir depo olduğu düşünülürken, günümüzde adipositlerin hastalık gelişiminde ve normal metabolik homeostaziste aktif rol oynadıkları gösterilmiştir. Adipoz doku trigliserid için bir depo görevi görmesinin ötesinde, leptin gibi birçok faktörün sekresyonu yoluyla enerji harcanmasını kontrol eder. İlk olarak 1995 yılında tanımlanan 'adipocyte complement-related protein' (Acrp30) ya da adiponektin 30 kDa ağırlığındadır (8). Yapılan çalışmalarda özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde adiponektin düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik komplikasyonlar ile birlikte son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir (9,10). Adipoz dokunun sekretuar bir proteini olan adiponektinin, plazma düzeyinin koroner arter hastalığı olanlarda düşük olduğu, buna karşın son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (4,11,12).

C-reaktif protein (CRP) inflamasyonu değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan belirteçtir. Günümüzde önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (13). Kronik böbrek hastalığında (KBH) da CRP düzeyleri ile morbidite ve mortalite arasında yakın ilişki bulunduğu gösterilmiştir (14-16).

Bu çalışmanın özelliği, glomerüler filtrasyon değerine (GFD) göre çeşitli basamaklardaki kronik böbrek hastalıklı kişilerde endotel disfonksiyonunu etkileyen faktörlerin incelenmesi ve ayrı ayrı çalışmalarla ortaya konan belirteçlerin bir arada çalışılmasıyla bu belirteçlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini ve üstünlüklerini ortaya koymaktır. Bu da kardiyovasküler risk faktörü olarak endotel disfonksiyonunun belirlenmesinde hangi belirteçlerin araştırılması gerektiği konusunda yol gösterici olabilecektir.

Bu çalışmanın amacı, kronik böbrek hastalığında endotel fonksiyonunun, hastalığın evresi ile ilişkisi ile birlikte değerlendirilmesi ve endotel disfonksiyonunda

nunda adiponektin ve inflamasyonun rolünün araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar ve biyokimyasal analizler

Çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmaya K/DOQI rehberi kriterlerine göre KBH tanısı konulan veya bu tanı ile izlenmekte olan hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uyanlar dahil edilmiştir. Aktif glomerülo nefrit veya tübülointerstisyel nefritli hastalar ile diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve hepatik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bunun dışında, immünosupresif veya sitotoksik ilaç tedavisi alanlar ile renin anjiyotensin blokleri kullanan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Sigara öyküsü olan hastalardan son 6 ay sigara kullanmamış olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar GFD'ye göre altgruplara ayrılmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri MDRD formülüne göre hesaplanmıştır. Gruplar belirlenirken, vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, cinsiyet, lipid parametreleri ve kan basınçları benzer olanlar dahil edilmiştir. Her gruptaki hasta sayısı 25 olacak şekilde tasarlanmıştır. Altgruplar GFD'ye göre;

1. grup GFD  $\geq 90$  ml/dk
2. grup GFD 60-89 ml/dk
3. grup GFD 30-59 ml/dk
4. grup GFD 15-29 ml/dk
5. grup GFD  $< 15$  ml/dk
6. grup kontrol grubudur.

Çalışmaya katılanlar bilgilendirilip onayları alındıktan sonra hasta ve kontrol grubunda plazma adiponektin ve hsCRP düzeylerinin belirlenmesi ve protokoldeki diğer testler için venöz kan örnekleri alınarak serum ve plazmaları ayrılmış ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir. Her olgunun fizik muayene bulguları yapılmış, ayrıntılı medikal öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş kaydedilmiştir.

Endotel fonksiyonu ortaya koymak amacıyla bra-kiyal arterden ultrasonografik değerlendirme ile endotel bağımlı vazodilatasyon (EBVD) ve nitrogliserin aracılıklı vazodilatasyon (NAD) hesaplanmıştır.

Glomerüler filtrasyon değeri MDRD formülü aracılığı ile hesaplanmıştır.

### Laboratuvar incelemeleri

**Biyokimya:** Açlık kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında alınmıştır. Glukoz, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol enzimatik kolorimetrik yön-

temle çalışılmış, LDL kolesterol Friedewald formülüyle hesaplanmıştır. Tam kan sayımı ve diğer rutin biyokimyasal tetkikler otoanalizerler aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

**İnsülin direncinin hesaplanması:** İnsülin direnci skoru (HOMA-IR) şu şekilde hesaplanmıştır:

$(HOMA-IR) = \text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{immünoaktif insülin (IRI) } (\mu\text{U/ml}) / 405$

Düşük HOMA-IR değerleri yüksek insülin duyarlılığını gösterirken, yüksek HOMA-IR değerleri düşük insülin duyarlılığını göstermektedir.

**Adiponektin düzeyi:** Plazma adiponektin düzeyleri için alınan kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alınmış ve tüm örnekler -80°C'de saklanmıştır. Örneklerin tamamlanmasından sonra RIA ölçüm tekniği ile aynı zamanda ve tek merkezde çalışılmıştır (Human Adiponectin RIA Kit, Linco Research, Inc., St. Charles, MO).

**hsCRP ölçümü:** Aşağıda belirtilen protokol ile gerçekleştirilmiştir:

1. Serum örnekleri örnek dilüsyon solüsyonu ile 1/101 oranında dilüe edildi.
2. Kalibratör, kit kontrolleri ve serum örneklerinin 100 µl'si her bir mikroplyet kuyucuğuna damlatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
3. Üç kez yıkama yapıldı.
4. Her kuyucuğa 100 µl enzim konjugat (Peroxidase-labelled anti-CRP) konularak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
5. Üç kez yıkama yapıldı.
6. Substrat solüsyonunun 100 µl'si ilave edilerek 15 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi.
7. 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü yapıldı.
8. Kalibratörlerin absorbanans değerleri kaydedilerek hazırlanan grafik ile serum örneklerinin miktarları mg/l olarak hesaplandı.

#### **Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi**

Endotel fonksiyonu brakiyal akım aracılı vazodilatasyonunun ATL 5500 ultrasonografi cihazı ile değerlendirilmesiyle ortaya konmuştur.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvazif bir yöntem olarak

kabul görmüştür. Bu yöntemle göre, brakiyal arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa aşığına sarılmıştır. Brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülmüş, daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçta şişirilmiş, 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenmiş ve oluşan iskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişmiştir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) oluşmuştur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan EBVD yüzde olarak değerlendirilmiştir:

$EBVD = \% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{ bazal çap} / \text{ bazal çap}$

Endotelden bağımsız dilatasyon (nitrogliserin aracılı dilatasyon [NAD]) ölçümü içinse, bazal bir ölçüm yapılmasının ardından 15 dakika sonra sublingual 400 µg gliseril trinitrat uygulanmış ve 3 dakika sonra ikinci bir ölçüm yapılmıştır. NAD değeri ise ilaç uygulanması sonrası bulunan ortalama çaptan bazal çapın çıkarılması ve bunun bazal çapa bölünmesiyle % olarak ifade edilmiştir.

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtlar ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktörden etkilendiğinden, çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmıştır. Hastaların egzersizden kaçınmış olmasına, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamasına dikkat edilmiştir. Çapı 3 mm'den daha küçük arteriyoller ve 6 mm'den büyük arterler teknik nedenlerle tercih edilmemiştir.

#### **İstatistiksel Analiz**

Değişkenlerin dağılım özelliklerini saptamada 'one sample Kolmogorow Smirnow' testi kullanılmıştır. Böbrek yetmezliği ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı saptamada farklılıklar uygun olarak One Way Analysis of Variance (ANOVA) (tek yönlü varyans analizi) ve Chi Square (Ki kare) testleri ile test edilmiştir. ANOVA'da istatistiksel farklılığa sahip parametreleri tespit etmede *post hoc* test olarak Dunnet testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile korelasyonu Pearson testi ile araştırıldı. Çok değişkenli analizlerde; GFD, hsCRP, adiponektin ve FMD düzeyleri modele dahil edildi ve 'stepwise linear regression' yöntemi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcılar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**BULGULAR****Hasta ve kontrol grup karşılaştırmaları**

Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve laboratuvar özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, VKİ, cinsiyet, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, insülin ve HOMA değerlerine göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Bu parametreler K/DOQI'ya göre sınıflandırılmış hasta altgruplarında da benzer bulunmuştur. Hasta gruplarında kronik böbrek hastalığının etiyojisi Tablo II'de gösterilmiştir.

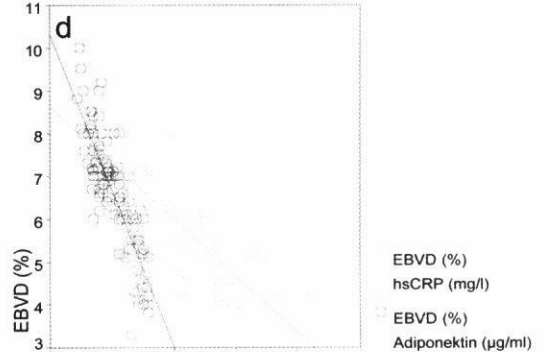
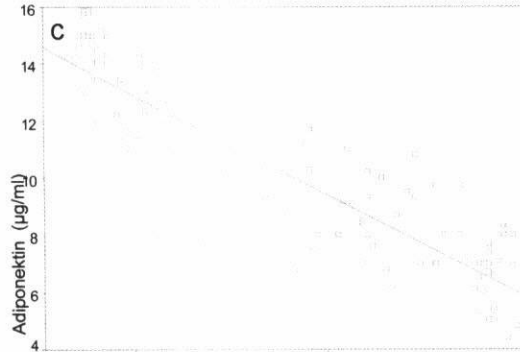
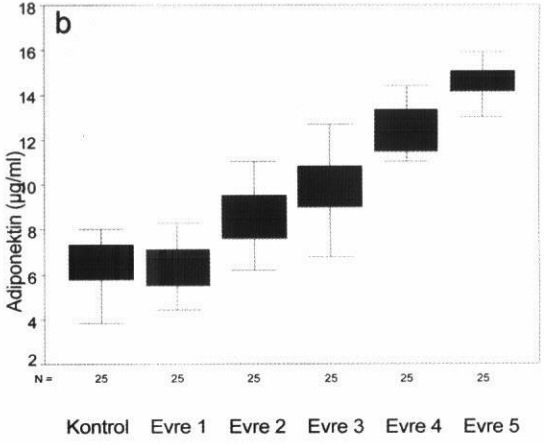
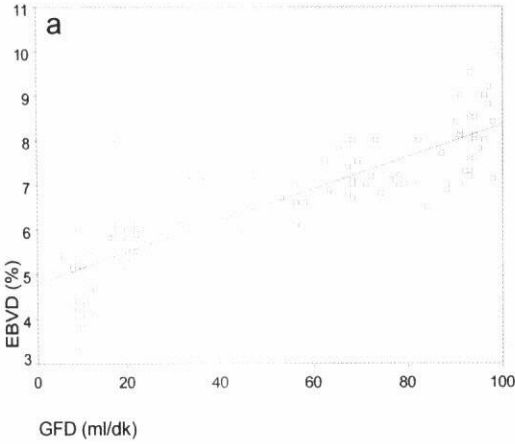
**Kronik böbrek hastalığı ve endotel disfonksiyonu**

Kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde EBVD değerleri kontrole göre daha düşük olarak saptanmıştır. EBVD değeri kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde de birbirlerinden istatistiksel olarak olarak fark-

lı idi (Tablo I). Glomerüler filtrasyon değerindeki azalmaya paralel olarak endotel hasarı da giderek artmakta olup bunun göstergesi olan EBVD değeri de giderek azalmakta idi (%8.18±0.76, %7.19±0.42, %6.69±0.40, %5.97±0.52, %4.59±0.64; Evre 1, 2, 3, 4, 5 sırasıyla. Tüm evrelerin birbirleriyle olan karşılaştırmalarına ait  $p<0.001$ ). NAD değeri ise evre 1-4 gruplarında kontrolle benzer iken, evre 5 hastalarında daha düşük saptanmıştır. EBVD ve GFD arasında belirgin olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır ( $r=837$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 1a). Kronik böbrek hastalığı ilerledikçe endotel fonksiyonu da giderek bozulmuştur (Tablo I).

**Kronik böbrek hastalığı ve adiponektin, hsCRP düzeyleri**

Plazma adiponektin düzeyi evre 1 hastalarında kontrollerden farksız iken diğer gruplarda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo I). KBH'nin

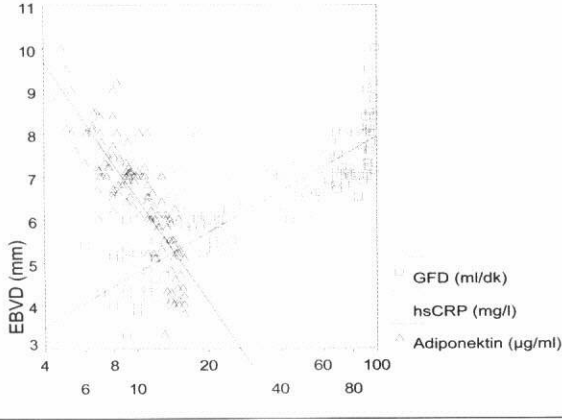


**Şekil 1. a)** EBVD ve GFD arasındaki korelasyon, **b)** kontrol ve evrelerine göre hasta gruplarının plazma adiponektin düzeyleri, **c)** adiponektin düzeyleri ve GFD arasındaki korelasyon ve **d)** EBVD ile adiponektin ve hsCRP arasındaki ilişkinin dağılımı görülmektedir.

**Tablo 1.** Glomerüler filtrasyon değerine göre kronik böbrek hastalığı olanlarda adiponektin, GFD, EBVD, NAD ve hsCRP karşılaştırmaları

	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>Evre 1 (≥90) (n=25)</b>	<b>Evre 2 (60-89) (n=25)</b>	<b>Evre 3 (30-59) (n=25)</b>	<b>Evre 4 (15-29) (n=25)</b>	<b>Evre 5 (&lt;15) (n=25)</b>	<b>P *</b>
Glomerüler filtrasyon							
değeri (ml/dk)	108.36±7.63	93.76±2.66	73.64±8.09	45.08±7.83	21.12±3.19	10.20±2.12	<0.001
Yaş (yıl)	44.48±11.83	45.76±12.62	43.96±11.63	44.20±14.52	43.12±13.52	42.00±12.03	0.939
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	24.92±2.40	24.90±1.90	24.30±3.10	24.54±3.03	25.28±3.05	23.98±2.42	0.808
Cinsiyet (E/K)	12/13	16/9	14/11	15/10	13/12	15/10	0.656
SKB (mmHg)	126.70±6.62	130.28±9.38	134.76±6.62	133.88±6.44	132.4±6.90	129.04±7.21	0.094
DKB (mmHg)	81.40±3.60	82.32±4.70	81.96±2.63	83.28±4.01	82.88±3.68	83.66±3.70	0.117
Total kolesterol (mg/dl)	184.40±11.96	191.92±20.44	192.80±16.96	195.12±14.96	193.96±15.08	197.40±14.35	0.075
Trigliserid (mg/dl)	134.46±12.54	135.83±16.19	134.15±11.38	136.85±14.08	135.62±12.44	127.25±19.07	0.093
LDL kolesterol (mg/dl)	114.12±11.94	118.96±14.51	121.36±14.52	119.12±16.19	122.92±13.86	115.44±15.98	0.200
HDL kolesterol (mg/dl)	41.32±5.57	40.84±7.11	40.76±6.90	40.92±4.23	39.16±5.94	38.48±7.62	0.445
Serum glukoz (mg/dl)	86.96±7.45	82.76±7.28	86.76±9.84	83.60±10.60	86.80±8.31	83.80±9.53	0.334
İnsülin (µIU/ml)	4.96±0.83	4.85±0.67	4.95±0.91	4.96±1.21	5.29±1.15	5.25±1.02	0.465
HOMA	1.05±0.18	0.99±0.17	1.07±0.19	1.02±0.27	1.13±0.25	1.08±0.24	0.645
Adiponektin (µg/ml)	6.50±1.30	6.53±1.13	8.57±1.30†	9.62±1.58†	12.38±1.40†	14.61±1.92†	<0.001
hsCRP (mg/l)	4.14±1.24	7.48±1.08†	9.84±1.21†	14.68±1.24†	19.16±3.21†	27.72±7.65†	<0.001
EBVD (%)	8.99±1.44	8.18±0.76†	7.19±0.42†	6.69±0.40†	5.97±0.52†	4.59±0.64†	<0.001
NAD (%)	12.97±0.63	12.93±0.46	13.03±0.39	12.98±0.43	12.78±0.45	11.86±0.98†	<0.001

\*:One Way ANOVA test t: Dunnet test, kontrol grubu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)



**Şekil 2.** Endotel disfonksiyonunun bağımsız prediktörünü belirlemede EBVD ile ilişkili parametreler

evresinin ilerlemesine paralel olarak adiponektin düzeyi de giderek artmıştır (Şekil 1b). İnflamasyonun belirteci olan hsCRP düzeyinin ise KBH'nin başladığı andan itibaren böbrek hastalığının ilerlemesiyle beraber istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir. Glomerüler filtrasyon değerinin azalmasıyla, adiponektin ve GFD arasında da negatif bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0.882$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 1c).

#### **Endotel disfonksiyonunun adiponektin ve hsCRP ile olan ilişkileri**

EBVD ile adiponektin ve hsCRP arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla;  $r=-0.800$ ,  $r=-0.804$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 1d). Endotel fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte hem adiponektin hem de hsCRP düzeylerinde artışlar olduğu görülmüştür. Adiponektin ve hsCRP arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0.835$ ,  $p<0.001$ ).

#### **Endotel disfonksiyonunu belirlemede bağımsız prediktör**

Endotel disfonksiyonunun bağımsız prediktörünü belirlemek amacıyla multipl regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizde, EBVD ile ilişkili olarak adiponektin (Beta=  $-0.402$   $p<0.001$ ), hsCRP (Beta=  $-0.231$   $p<0.004$ ) ve GFD'nin (Beta=  $0.301$   $p<0.003$ ) bağımsız prediktörler olduğu gözlenmiştir (Şekil 2).

#### **Tartışma**

Bu çalışmada kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde endotel fonksiyonunun bozulduğu ve KBH'nin ilerlemesiyle bu bozukluğun daha da arttığı saptandı. Endotel disfonksiyonunun göstergesi olan EBVD GFD ile pozitif bir ilişki göstermekteyken, adiponektin ve hsCRP ile negatif bir ilişki göstermekteydi. Ayrıca KBH'de adiponektin düzeyi, evre 1 KBH hariç, diğer tüm evrelerde kontrollere göre daha yüksek bulundu. Adiponektin düzeyi hsCRP ile aynı yönde bir ilişkiye sahipti. Buna karşın insülin direnci ve lipid profili açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunamadı.

#### **EBVD ve GFD ilişkisi**

Kronik böbrek hastalarında yüksek riskte kardiyovasküler hastalık gelişim riski mevcuttur (9,17). Prospektif çalışmalarla böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranlarında artış saptanmıştır. Bu yüksek risk tamamen geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilememektedir. Renal fonksiyonlardaki azalma ile beraber vazotoksik madde birikimi ve artmış inflamasyon, artmış oksidatif strese yol açarak aterosklerotik bir ortam hazırlamaktadır. Bu tür değişiklikler endotel disfonksiyonuna, dolayısıyla aterosklerozdaki

**Tablo II.** Hasta popülasyonunun özellikleri

	>90 Evre 1 (n=25)	60-89 Evre 2 (n=25)	30-59 Evre 3 (n=25)	15-29 Evre 4 (n=25)	<15 Evre 5 (n=25)
<b>KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ</b>					
Glomerülo nefrit	3	5	4	5	4
Hipertansiyon	1	2	1	3	4
Polikistik böbrek hastalığı	3	2	1	3	3
Reflü nefropatisi	2	2	4	1	2
Bilinmeyen	16	14	15	13	12

ilk adıma neden olmaktadır (1,9,17,18). Endotel disfonksiyonunun endotel kökenli proteinlerde artma veya endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ile karakterize olduğu son dönem böbrek hastalarında gösterilmiştir (18-20). Bununla beraber endotel disfonksiyonunun böbrek fonksiyonundaki kayıp sonucuyla mı olduğu, yoksa son dönem böbrek hastalarında oluşan artmış vasküler hasarla mı ilişkili olduğu net olarak açıklanamamıştır. Prediyaliz dönemindeki böbrek yetmezlikli hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyon azalmıştır.

Yapılan son çalışmalarda, endotel disfonksiyonunun kronik böbrek hastalığı olan hastaların evrelerine göre giderek arttığı, GFD'nin azalmasıyla birlikte EBVD'nin de azaldığı gösterilmiştir (19,20). Renal transplantasyon öncesi hemodiyaliz hastalarında endotel disfonksiyonunun ileri derecede artmış olduğu, ancak başarılı böbrek nakli sonucu GFD'nin artmasıyla birlikte EBVD'nin de düzeldiği gösterilmiştir (12).

Ek olarak, NAD'nin kronik böbrek hastalığı olanlarda sadece son dönem böbrek yetmezliği olgularında bozulduğu ve yapılan böbrek nakli sonrasında da düzelmeye sağlandığı gözlemlenmiştir (19,20).

Bu çalışmada, GFD'nin bozulmaya başladığı evre 1'den itibaren her evrede endotel disfonksiyonunun göstergelerinden biri olan EBVD'de anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır. Diğer bir gösterge olan NAD'de de ise sadece hemodiyaliz (Evre 5) hastalarında bozukluk saptanmış, ancak diğer evrelerde bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durum literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

### **Adiponektin ve GFD**

Çeşitli *in vitro* çalışmalar adiponektinin inflamasyon cevabının inhibisyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Adiponektinin antiaterojenik potansiyeli de oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar plazma adiponektin düzeyinin son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) diyaliz öncesi ve diyaliz döneminde arttığı, kardiyovasküler hastalıklarla da pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (21,22). Adiponektindeki bu artışın böbrek tarafından adiponektin klirensindeki bozulmadan mı kaynaklandığı, yoksa kompensatuar mekanizmanın bir bileşeni olarak artmış kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik mi olduğu tam olarak açıklanamamıştır.

Zoccali ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromlu vakalarda adiponektin düzeylerinin normalden daha yüksek ol-

duğunu saptamışlardır (22). Ancak merkezimizde yapılan iki çalışmada glomerüler filtrasyon hızı normal olan proteinürik hastalarda adiponektin düzeyleri düşük olarak saptanmıştır (5,23).

Tip 1 diyabetik böbrek yetmezliği olan vakalarda adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu ve GFD ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır (24).

Diyabet hastalığının, başlı başına, adiponektin düzeylerindeki düşüşten sorumlu olduğu bilinmektedir. Ancak böbrek yetmezliğinin varlığında adiponektin düzeylerinde artış görülmektedir. Bu çalışmalarda adiponektin düzeyini etkileyebilecek olan hiperlipidemi, insülin direnci, cinsiyet, diyabet ve proteinüri gibi özellikler ayırt edilmemiş olup, bunların varlığının zaten adiponektin düzeylerini düşürmesi gerekirken, sadece böbrek yetmezliğinin varlığında yükselme saptanmıştır. Yapılan iki ayrı çalışmada 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 (12,25). Bu çalışmaların birinde, başarılı transplantasyon sonrasında insülin direncinin arttığı ve buna bağlı olarak adiponektin düzeyinde düşme olduğu ileri sürülürken (12), diğer çalışmada ise insülin duyarlılığında bir değişiklik olmazken adiponektinin düşmesi durumunun insülin duyarlılığı ile değil, adiponektin klirensindeki düzelmeye ilgili olduğu hipotezinin daha kuvvetli olduğu belirtilmektedir (12).

Bu çalışmada ise adiponektin düzeyinin evre 1 grubunda anlamlı değişiklik göstermemesine rağmen evre 2'den itibaren böbrek fonksiyonunun azalmasıyla birlikte giderek arttığı ve hemodiyaliz hastalarında en üst seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir.

Böbrekler birçok protein yapısındaki hormonunun biyodegradasyonunun gerçekleştirildiği önemli organlardır. Bundan dolayı, bozulmuş böbrek fonksiyonu üremik hastaların dolaşımında adiponektin birikiminden sorumlu olabilir. Ancak azalmış adiponektin biyodegradasyonu ya da eliminasyonunun böbrek yetmezliği olan vakalarda plazma konsantrasyonunda artışa katkıda bulunduğu dair bir kanıt gösterilememiştir. Ancak böbrek nakli sonrası GFD'nin düzelmesiyle birlikte adiponektinin düzeyindeki azalma da adiponektinin böbrek yoluyla atıldığı bir işareti olmaktadır.

Adiponektinin 30 kDa kadar küçük molekül ağırlığı olan bir protein olması nedeniyle idrarda çıkması beklenir. Yapılan bir çalışmada (26), böbrek yet-

mezliği olmayan diyabetik normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastaların idrarında ve serumunda adiponektin düzeylerinin düşük olduğu, ancak böbrek yetmezliği ve makroalbuminüri olan vakalarda ise idrarda adiponektin konsantrasyonunun arttığı ve plazma adiponektin seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Ancak bu çalışma, mevcut durumun hastalardaki proteinüri varlığına mı, yoksa böbrek fonksiyonundaki bozulmaya mı bağlı olduğu konusunda bir fikir vermemektedir. İdrarla artmış adiponektin atılımına rağmen böbrek yetmezlikli hastalardaki yüksek plazma adiponektin seviyesinin nedeninin, yağ dokusundan adiponektinin sentez ve sekresyonunu artırmak yoluyla vasküler hasarı azaltmaya çalışması olduğu değerlendirilmiştir.

Adiponektindeki bu yükselişte gen polimorfizminin bir etkisi olup olmadığı konusunda yapılan bir çalışmada ise, genel popülasyonda yüksek adiponektin seviyeleri T45G G allelindeki adiponektin gen polimorfizmi olan bireylerde saptanmıştır (27).

### **Adiponektin, CRP ve inflamasyon**

Adiponektinin TNF alfa'nın zararlı etkilerini insülin salınımı üzerinden inhibe ettiği savunulmaktadır. Adiponektin ayrıca koroner arter hastalığı için direkt belirteçlerden biridir. Adiponektin düzeyinin düşüklüğü ile aktif KAH arasında bir ilişki saptanmıştır. İn vitro çalışmalarda adiponektinin TNF alfa'nın indüklediği endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu üzerine inhibitör etkileri olduğu ve makrofajın köpük hücrelerine dönüşümün suprese ettiği gösterilmiştir (11).

KBY'li hastalarda son elde olunan bilgiler plazma adiponektinin hiperinsülinemi ya da hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Zoccali ve arkadaşları plazma adiponektin düzeylerinin diyaliz hastalarında kontrol gruplarından daha yüksek olmasına rağmen, plazma adiponektininin kardiyovasküler olay gelişiminde negatif belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (28). Son dönemde yapılan iki ayrı çalışmada, periton diyalizli ve hemodiyalizlilerde diyaliz öncesinde adiponektin ve CRP arasında ters korelasyon bildirilmiştir (27,29).

GFD'si normal olan vakalarda adiponektin ile CRP arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3,6).

CRP ve inflamasyonun önemi özellikle SDBY hastalarında olmak üzere zamanla artmaktadır. CRP eskiden beri basit bir belirteç olarak değerlendirilirken,

günümüzde lokal proinflamatuvar ve trombotik olaylar da dahil proaterosklerotik fenomenlere aktif bir katılımcı olarak değerlendirilmektedir. KBH'de ve özellikle de SDBY'de CRP izleminin klinik kullanımı için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. (30).

Böbrek yetmezliği olgularında yapılan çalışmada, adiponektin ve CRP ilişkisiz olarak bulunmuşken (31), yapılan son çalışmalarda KBH olan hastaların evrelerine göre incelendiğinde endotel disfonksiyonunun başladığı evre 1'den itibaren ilerledikçe CRP'nin de giderek arttığı ve inflamasyonun hemodiyaliz hastalarında en üst düzeye çıktığı gösterilmiştir (20). Bir diğer çalışmada ise inflamasyonun artmış olduğu hemodiyaliz hastalarında CRP düzeylerinin yapılan başarılı böbrek nakli sonrasında GFD'nin artmasıyla birlikte yüksek olan adiponektinle beraber giderek azaldığı ve normal düzeylere indiği gösterilmiştir (12). Yine bu çalışmada adiponektin ile CRP'nin pozitif bir korelasyon içinde oldukları gözlemlenmiştir. Böylece KBH'nin başlangıcından itibaren inflamasyonun artmasıyla endotel fonksiyonlarındaki bozulma da paralel olarak artmaktadır. Bozulmuş olan endotel fonksiyonunun düzeltilmesi amacıyla da adipositlerden adiponektin salınımı artmakta olup, renal yetmezlik durumunda adiponektinin eliminasyonunu ya da biyodegradasyonunu bozmak suretiyle de dolaşımdaki adiponektin düzeyini artırıp vasküler yapıyı korumaya çalıştığı öngörülmektedir. Böylece renal yetmezlik durumunda normalde negatif ilişki içinde olan adiponektin ve CRP, pozitif bir ilişki içine girmektedirler. Bu çalışmada ise plazma adiponektin ve CRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak;

- 1- Kronik böbrek hastalığında endotel fonksiyonu bozulmaktadır. GFD'nin azalmasına paralel olarak endotel disfonksiyonu giderek artmaktadır.
- 2- Plazma adiponektin düzeyi GFD'deki azalmaya paralel olarak artış göstermektedir.
- 3- Endotel disfonksiyonundan sorumlu bağımsız risk faktörleri olarak adiponektin, hsCRP ve GFD saptanmış olup, bu süreçte en etkili faktörün adiponektin olduğu belirlenmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65(6):2279-2289.
2. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kid-



- ney disease. *J Nephrol* 2005;18(6):721-726.
3. Yenicesu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases plasma adiponectin levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Nephron Clin Pract* 2005;99(4):c115-121.
  4. Yilmaz MI, Sonmez A, Açikel C, et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2004;151(1):135-140.
  5. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) agonist increases plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Endocrine* 2004;25(3):207-214.
  6. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(6):561-516.
  7. Kumada M, Kihara S, Sumitani S, et al. Osaka CAD Study Group: Coronary artery disease. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):85-89.
  8. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271(18):10697-10703.
  9. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66(4):1310-1314.
  10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
  11. 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(1):129-134.
  12. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(12):1660-1666.
  13. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140: 9-17.
  14. 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;55:1945-1951.
  15. Iscki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-1960.
  16. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-658.
  17. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):646-661.
  18. Best PJ, Reddan DN, Berger PB, et al. Cardiovascular disease and chronic kidney disease: insights and an update. *Am Heart J* 2004;148(2):230-242.
  19. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004;17(4):512-519.
  20. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):42-50.
  21. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, et al. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr* 2005;15(1):125-130.
  22. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl* 2003;84: S98-102.
  23. Yenicesu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Adiponectin level is reduced and inversely correlated with the degree of proteinuria in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 2005;64(1):12-19.
  24. Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28(6):1410-1414.
  25. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(6):2186-2189.
  26. Koshimura J, Fujita H, Narita T, et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(1):165-169.
  27. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004;65(1):274-281.
  28. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1): 134-141.
  29. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1047-1055.
  30. Lacson E Jr, Levin NW. C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17(6):438-448.
  31. 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(1):129-135.