

ARAŞTIRMA

Davut Baltacı¹
İsmail Hamdi Kara¹
Melih Engin Erkan²
Ramazan Memişoğulları²
Muhammed Aşık²
Sultan Sayın¹
Taner Uçgun³
Aylin Yılmaz¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Aile Hekimliği AD
²Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Nükleer Tıp AD
³Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya AD

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Davut Baltacı
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği AD. Düzce
Email: davutbaltaci@hotmail.com

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Metabolik Sendrom Hastalarında Erken Dönem Böbrek Hasarının Saptanmasında Mikroalbuminuri, Sistatin-C ve Tc99m Mag-3 Böbrek Sintigrafisi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

ÖZET

Metabolik sendrom diyabetes mellitus ve kalp-damar hastalıklarının gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Metabolik sendrom olgularında erken dönem renal hasarın oluştuğu gösterilmiştir. Erken dönem renal hasarın saptanması ve tedavi başlanması kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemli yaklaşım olacaktır. Bu çalışmada metabolik sendrom olgularında erken dönem böbrek hasarının saptanmasında mikroalbuminuri, cystatin-c ve Tc99m mag-3 böbrek sintigrafisi yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Gruplar arasında Sistatin-C ve idrar mikroalbuminuri açısından anlamlı fark izlendi. Metabolik sendrom olgularında idrar mikroalbuminuri-kreatinin oranı ($26,4 \pm 3,8$ mg/g ve $4,9 \pm 0,9$ mg/g; $p = 0,005$) ve serum sistatin-C ($0,76 \pm 0,07$ mg/dL ve $0,59 \pm 0,05$ mg/dL; $p = 0,002$) ortalaması kontrol grubu olgularına göre yüksek saptandı. Tc99m mag-3 böbrek sintigrafisi hem sağ hem de sol böbrek için her iki grupta benzer saptandı (Sağ: $49,4 \pm 6,3$ % ve $51,7 \pm 7,1$ %, $p = 0,113$; Sol: $50,8 \pm 4,8$ % ve $48,3 \pm 5,9$ %, $p = 0,202$). Metabolik sendrom olgularında serum hs-CRP ($5,1 \pm 0,7$ mg/dL ve $1,8 \pm 0,3$ mg /dL; $p < 0,001$) ve ürik asit seviyeleri ($6,7 \pm 1,1$ mg/dL ve $4,6 \pm 1,6$ mg/dL; $p < 0,001$) kontrol grubu olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: Metabolik Sendrom, Cystatin-C, Tc99m Mag-3 Böbrek Sintigrafisi, Nefropati,

Comparison of Methods of Microalbuminuria, Cystatin-C and Tc99m Mag-3 Renal Scanning For Detecting Early Renal Injury in Patients with Metabolic Disease

ABSTRACT

Metabolic syndrome is one of the main factors for development of diabetes mellitus and cardiovascular diseases. It was shown that early-stage renal injury was developed in cases with metabolic syndrome. Detection of early-stage renal injury and its treatment seem to be good approach for prevention in cardiovascular and all-cause mortality and morbidity. In the study, it was aimed to compare the methods of Cystatin-C, Tc99m Mag-3 renal scan and microalbuminuria in detecting early stage of renal injury in patients with metabolic syndrome. A significant difference for serum cystatin-c and urinary microalbuminuria between groups was detected. Mean urinary albumin-creatinine ratio and serum cystatin-C level was significantly higher in patient with metabolic syndrome, compared to individuals in control group (26.4 ± 3.8 mg/g versus 4.9 ± 0.9 mg/g; $p = 0.005$ and 0.76 ± 0.07 mg/dL versus 0.59 ± 0.05 mg/dL; $p = 0.002$). Results of Tc99m mag-3 renal scan for both right and left kidneys were similar (R: 49.4 ± 6.3 % versus 51.7 ± 7.1 %, $p = 0.113$; L: 50.8 ± 4.8 % versus 48.3 ± 5.9 %, $p = 0.202$). Mean serum hs-CRP (5.1 ± 0.7 mg/dL versus 1.8 ± 0.3 mg /dL; $p < 0.001$) and uric acid level (6.7 ± 1.1 mg/dL versus 4.6 ± 1.6 mg/dL; $p < 0.001$) in patients with metabolic syndrome was detected as significantly higher than among individuals in control group.

Key words: Metabolic Syndrome, Cystatin-C, Nephropathy, Tc99m Mag-3 Renal Scintigraphy

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. MetS prevalansı; tanı kriterleri, yaş, etnik yapı ve cinsiyete bağlı olsa da birçok ülkede yaklaşık olarak toplumun %20-30'unu etkilemektedir (1). Prevalansı obezite ile giderek artış göstermektedir. Yapılan bir çok longitudinal çalışmada MetS'in; tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, kalp-damar hastalıkları, alkolik olmayan karaciğer yağlanması ve uyku-solunum bozuklukları ile ilişkili bulunurken, son yıllarda yapılan birkaç çalışmada kronik böbrek hastalığı ve mikroalbuminüri gibi böbrek anormallikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). MetS hastalarında böbrek hasarının oluşması tam olarak anlaşılmasa da birçok faktörün rol aldığı; bunların başında da insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve birçok enflamasyon sitokinlerinin neden olabileceği ileri sürülmüştür (3).

Birçok çalışmada MetS'in renal fonksiyonları olumsuz etkilediği rapor edilmiştir. Vücut kitle indeksi ve MetS komponenti sayısı arttıkça renal hasar riski de artmaktadır (3, 4). Renal hasarı belirlemede; santral obeziteyi gösteren bel çevresi, bel-kalça oranı vücut kitle indeksine göre daha değerli olabilir. İnsülin direnci ve metabolik böbrek hasarı yakın olarak ilişkilidirler. İnsülin direncindeki artışa vücudun kompensatuar kapasitesindeki değişme ile birlikte hiperinsülinemi sonucunda polyol pathway aktivasyonu, enzimatik olmayan glikasyon ve protein kinaz C aktivasyonu nedeni ile böbrek hasarı oluşur (5,6).

Sistatin-C düşük molekül ağırlıklıdır. Glomerüllerden serbestçe filtre olur, GFR'nin iyi bir markeri olarak önerilmiştir. Tüm nükleuslu insan hücreleri yoluyla sürekli sabit hızda üretilen 130 daltonluk bir proteindir. Filtrasyon sonrası tübüler epitelyal hücreler yoluyla reabsorbe ve katalize edilirler, idrarda sadece düşük miktarda ekskrete olurlar. Serumda sadece sabit değerlerdedir. Sistatin-C'nin plazma düzeyi normal kişilerde 0,54-1,5 mg/L arasında değişir (7,8).

Tc99m Mag-3 sintigrafisi her iki böbreğin perfüzyon, konsantrasyon (T maksimum) ve ekskresyon (T1/2, 20/maksimum) fonksiyonlarını ayrı ayrı kantitatif olarak değerlendirebilen bir yöntemdir. Böbreklerin klirensi ve fonksiyona katılım oranları ile ilgili de kantitatif bilgiler verir. Tc99m Mag3 sintigrafisinin hastaya verdiği doz kabaca değerlendirilecek olursa basit bir X-ray filminden (ör: PA akciğer grafisi) daha düşük olup güvenli bir metottur (9,10)

Bu çalışmada MetS olgularında erken dönem böbrek hasarının saptanmasında mikroalbuminüri, cystatin-c ve Tc99m mag-3 böbrek sintigrafisi yöntemlerinin karşılaştırılması ve üstünlüklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

METOT VE MATERYAL

Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışmaya 2011 Haziran-2012 Mayıs ayları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı checkup ve obezite polikliniğine başvuran 18-49 yaş arası üreme çağındaki 120 ardışık olgu alındı. Olgular DSÖ Obezite tanımlamasına (11) göre normal kilolu-kontrol (n = 61) ve MetS (n = 59) gruplarına ayrılarak hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar; 30-55 yaş arası, glukokortikoid kullanmayan, bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği, malignitesi ve hamileliği olmayan, tiroid fonksiyonu ile ilgili bilinen anomalisi olmayan, bilinen hipertansiyonu olmayan, daha önceden diyabetes mellitus tanısı konmamış çalışmaya uyum sağlayacak hastalardı. Öncesinde diyabet, polikistik over sendromu, kronik böbrek hastalığı ve hamilelik durumu olanlar dışlanmıştır. Çalışmanın uygulanmasında gerekli etik izin Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvazif olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Ayrıca Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, ırk), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı) verileri kaydedildi. Ağırlık, klasik baskül ile ve boy, stadiyometre ile tayin edilmiştir. Bu tayinler hasta oda giysileri içinde ve ayakkabısız iken yapılmıştır. Ölçümler aç karnına gerçekleştirildi. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfurt planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi. Hastanın processus mastoidesleri üzerine hafifçe basınç yapılarak yukarı çekildi ve böylece hastanın tam dik durması sağlandı. Ağırlık tayini için ölçüme en yakın 100 gr ve boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı. Vücut kitle indeksi, VKI (kg/m²)= Ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. 30 kg/m² ve daha yüksek olması ise şişman olarak kabul edildi. Bel çevresi (waist circumference) krista iliaka ile arkus kostarum arasındaki en dar vücut çapı, kalça çevresi (hip circumference) arkada gluteus maksimumlar ve önde pubis üzerinden geçen en geniş vücut çapı olarak ölçüldü. Bel çevresi kalça çevresine bölünerek bel/kalça oranı (waist-hip ratio, WHR) bulundu.

Vücut kitle indeksi (VKI) hesaplanmasında kg/m² formülü kullanıldı: VKI >29,9 kg/m² obez olarak alındı. Göbek hizasından bel çevresi, gluteus maksimum kasının en çıkıntılı noktasından ve pubis üzerinden geçen hat hizasında kalça çevresi ölçüldü. MetS için NCEP ATP III tanımlaması kullanıldı. Aşağıdaki 5 kriterden 3'ünün bulunması

MetS olarak kabul edildi: kadın olgularda, (1) açlık kan şekeri: ≥ 110 mg/dL, (2) trigliserit düzeyi: ≥ 150 mg/dL, (3) HDL-K: < 50 mg/dL (kadın) ve < 40 mg/dL (erkek), (4) bel çevresi: > 88 cm, (5) kan basıncı: $\geq 130/85$ mm-Hg (12)

Tüm ölçümler Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Tam kan sayımları CELL-DYN 3700 SL (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) otomatik kan sayım cihazında yapıldı. Serum demir, doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC), ferritin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), glikoz, kalsiyum, fosfor, üre ve ürik asit analizleri ile idrar albumin ve idrar kreatinin analizleri tek oturumda Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak yapıldı. Serum TSH, T3, T4 hormonları, insülin ve hs-CRP ölçümleri ise Siemens IMMULITE 2000 (Siemens). Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ. USA) otoanalizöründe kemiluminesan enzim immünoassay metodu ile orijinal kitler kullanılarak tek oturumda yapıldı. Biyokimyasal Analizlerin Kalite-Kontrolü için daha önce ayrıntılı anlatıldığı üzere test verilerini etkileyebilecek olası hataları saptamak amacıyla periyodik internal ve eksternal kalite kontrolleri yapılmaktadır. İnsülin direncini yansıtan HOMA değeri (homeostasis model assesment) formülü ile hesaplandı: Serum açlık glikozu (mg/dL) x açlık plazma insülin düzeyi ($\mu\text{U/mL}$)/405. HOMA-IR $\geq 2,5$ ise insülin rezistansı olarak kabul edildi. Serum Sistatin-C, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile DYNEX Technologies DSX Modal Microelisa cihazında 96 kuyucuklu mikropate (Biovendor laboratory Medicine, Inc. CTPark Modrice, Evropska 873, 664 42 Modrice, Czech Republic) kullanılarak çalışıldı. Tespit limiti 0,2 ng/ml idi. İntra ve inter – assay değişkenleri yaklaşık olarak % 9,6 ve % 6,2 idi.

Tüm hastaların 15-30 dakika öncesinden 500 mL sıvı alınması sağlanır. 185 MBq 99mTc-MAG3 ün bolus enjeksiyonu sonrası posterior projeksiyondan hastalar sırt üstü yatar durumda iken 128*128 matrikste düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu paralel-hol kolimatörlü tek başlı gamma kamera ile 2 şer saniyelik 30 ve 1 er dakikalık 29 imaj olacak şekilde görüntüleme yapılır. Böbrekler için zemin aktivite düzeltilmesi yapılarak renogram eğrileri elde edilir. Elde edilen görüntüler ve renogram eğrileri görsel ve kantitatif olarak değerlendirilir.

İstatistiksel analizler: Mikroalbuminuri sıklığı, MetS'in toplumdaki prevalansını araştıran çalışmalarda %30–35; MetS olgularında ise %12–16 olarak gösterilmiştir. Bu değerler temel alındığında çalışmanın örneklem büyüklüğü Epi info istatistik yazılımı programı kullanılarak her bir grup için 65 ± 5 olarak belirlenmiştir. Çalışma, ulaşılan verilerin bilgisayar ortamına aktarılması ve analizi PASW SÜRÜM 18,0 ile gerçekleştirilecektir. Değişkenlerin dağılım özelliği

Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenecektir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, ortalama \pm SD olarak verildi. Numerik veriler ortalama \pm SD, kategorik değerler sayı ve frekans olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler median (range) ve interquartile range; normal dağılım gösteren değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak belirtilecektir. Normal dağılım gösteren nicel özellikler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem testi; normal dağılım göstermeyen nicel özellikler bakımından ise iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testleri kullanılacaktır. Ayrıca nitel değişkenlerle hastalık arasındaki ilişkiler uygun Ki-kare testleri ile incelenecektir. I. Tip hata yapma olasılığı %5 olarak alınacaktır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki-Kare (Fisher's exact) testi kullanıldı. Kullanılan testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 18–49 yaş arasında olan toplam 120 olgu alındı. 61 olgu kontrol grubunda, 59 olgu ise çalışma grubunda yer aldı. Çalışma grubunda erkek-kadın dağılımı sırası ile 25 (% 42,4) ve 34 (% 58,6); yaş ortalaması $40,8 \pm 8,5$ yıl bulundu. Kontrol grubunda ise sırası ile 33 (% 54,1) ve 28 (% 46,9); yaş ortalaması $39,3 \pm 9,6$ yıl idi. Gruplar arasında hem cinsiyet dağılımı hem de yaş ortalaması açısından bir fark yoktu (sırası ile $p = 0,056$ ve $p = 0,158$; Tablo 1).

Tablo 1. Gruplardaki cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

Değişkenler	MetS (N = 59, %)	Kontrol (N = 61, %)	p
Cinsiyet			
Erkek	25 (42,4)	33 (54,1)	0.056
Kadın	34 (58,6)	28 (46,9)	
Yaş (yıl)	$40,8 \pm 8,5$	$39,3 \pm 9,6$	0,158

Tablo 2. Gruplar arasında lipit profili, insülin direnci, pro-inflamatuar belirteçler, TSH ve insülin hormonları, karaciğer fonksiyon testleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Değişkenler	MetS Ort \pm SD	Kontrol Ort \pm SD	p*
TG (mg/dL)	$196,7 \pm 47,4$	$106,7 \pm 22,9$	$< 0,001$
HDL-kol (mg/dL)	$41,3 \pm 8,3$	$53,9 \pm 12,8$	$< 0,001$
LDL-kol (mg/dL)	$130,9 \pm 11,2$	$115,8 \pm 21,5$	$< 0,001$
AKŞ (mg/dL)	$108,4 \pm 11,7$	$94,7 \pm 78,8$	$< 0,001$
İnsülin (mIU/mL)	$16,8 \pm 9,8$	$8,3 \pm 7,1$	$< 0,001$
HOMA-IR	$3,8 \pm 1,04$	$1,2 \pm 0,8$	$< 0,001$
HbA1c (%)	$5,7 \pm 1,3$	$4,9 \pm 0,8$	0,001
TSH (uIU/mL)	$2,41 \pm 0,22$	$1,89 \pm 0,12$	0,097
ALT (U/mL)	$26,9 \pm 1,8$	$18,2 \pm 2,5$	$< 0,001$
AST (U/L)	$23,9 \pm 4,9$	$16,4 \pm 3,4$	0,007
Ürik asit (mg/dL)	$6,7 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,6$	$< 0,001$
hs-CRP (mg/L)	$5,1 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,3$	$< 0,001$
BKO (Bel/Kalça)	$0,95 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,04$	$< 0,001$
VKI (kg/m ²)	$37,5 \pm 6,4$	$23,4 \pm 1,5$	$< 0,001$
SKB (mm-Hg)	$134,3 \pm 17,9$	$120,3 \pm 9,3$	$< 0,001$
DKB (mm-Hg)	$88,9 \pm 12,3$	$78,5 \pm 15,7$	$< 0,001$

Tablo 3. MetS ile kontrol grubunun farklı yöntemlerle elde edilmiş böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

Değişkenler	MetS Ort±SD	Kontrol Ort±SD	p*
Kreatinin (mg/dL)	0,83 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,141
Sistatin-C (mg/dL)	0,76 ± 0,07	0,59 ± 0,05	0,002
AKR (mg/g)	26,4 ± 3,8	4,9 ± 0,9	0,005
Tc-99m Mag-3 Sağ (%)	49,4 ± 6,3	51,7 ± 7,1	0,113
Tc-99m Mag-3 Sol (%)	50,8 ± 4,8	48,3 ± 5,9	0,202

MetS grubu ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), vücut kitle indeksi (VKİ) ve kalça-bel oranlarının (WHR) karşılaştırılması gösterilmiştir. Bel-kalça oranı MetS olgularında kontrol grubu olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırası ile $0,95 \pm 0,07$ ve $0,74 \pm 0,04$; $p < 0,001$). Kontrol grubunda yer alan olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının çalışma grubundaki olguların ortalama değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (sırası ile sistolik kan basıncı: $134,3 \pm 17,9$ mm-Hg ve $120,3 \pm 9,3$ mm-Hg, $p < 0,001$; diyastolik kan basıncı $88,9 \pm 12,3$ mm-Hg ve $78,5 \pm 15,7$ mm-Hg, $p < 0,001$). Kontrol grubunun VKİ ortalaması $23,4 \pm 1,5$ kg/m², MetS olgularının VKİ ortalaması ise $37,5 \pm 6,4$ kg/m² idi ($p < 0,001$). Gruplar arasında lipit profili, insülin direnci, pro-inflamatuvar belirteçler, TSH ve insülin hormonları ve karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması verilmiştir. MetS olgularında lipit profili bileşenlerinden trigliserit ve LDL-kolesterol ortalaması kontrol grubu olgularına göre anlamlı olarak yüksek, HDL-kolesterol ortalaması ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur (TG: $196,7 \pm 47,4$ mg/dL ve $106,7 \pm 22,9$ mg/dL, $p < 0,001$; LDL-kol: $130,9 \pm 11,2$ mg/dL ve $115,8 \pm 21,5$ mg/dL, $p < 0,001$; HDL-kol: $41,3 \pm 8,3$ mg/L ve $53,9 \pm 12,8$ mg/dL, $p < 0,001$). İnsülin direnci MetS olgularında anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($3,8 \pm 1,04$ iken kontrol grubunda $1,2 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Karaciğer fonksiyon testlerinde ALT ve AST MetS olgularında anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p < 0,001$ ve $p = 0,007$). TSH hormonu MetS olgularında kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($2,41 \pm 0,22$ uIU/mL ve $18,2 \pm 2,5$ uIU/mL, $p = 0,097$). Pro-inflamatuvar belirteçlerden ürik asit ve hs-CRP MetS olgularında kontrol grubu olgularına göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı (ürük asit: $6,4 \pm 1,1$ mg/dL ve $4,6 \pm 1,6$ mg/dL, $p < 0,001$; hs-CRP: $6,1 \pm 0,7$ mg/L ve $1,8 \pm 0,3$ mg/L, $p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 3'te kontrol grubu ve MetS hastaları arasında farklı yöntemlerle elde edilmiş böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması verilmiştir. Renal hasarı değerlendirmede çalışmada belirteç olarak kullanılan testlerden Sistatin-C ve mikroalbuminüri değerlerinde anlamlılık görülürken Kreatinin ve Tc-99m merkaptasetiltriglisin renal sintigrafi görüntüleme değerleri için bir anlamlılık saptanmamıştır. Her iki grupta kan kreatinin ortalaması benzer saptanmıştır ($0,83 \pm 0,02$ ve $0,79 \pm 0,03$, $p = 0,141$).

Tc-99m merkaptasetiltriglisin renal sintigrafi sonucuna göre sağ ve sol böbrek total fonksiyon katılımları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir (Sağ böbrek: $49,4 \pm 6,3$ % ve $51,7 \pm 7,1$ %, $p = 0,113$; sol böbrek: $50,8 \pm 4,8$ ve $48,3 \pm 5,9$ %, $p = 0,202$). Sistatin-C MetS olgularında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($0,76 \pm 0,07$ mg/dL ve $0,59 \pm 0,05$ mg/dL, $p = 0,002$). Spot idrar albümin-kreatinin oranı MetS hastalarında ortalama olarak $26,4 \pm 3,8$ mg/g iken kontrol grubu olgularında ise ortalama olarak $4,9 \pm 0,9$ mg/g bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p = 0,005$).

TARTIŞMA

İlk kez 1988'de Reaven tarafından tanımlanan ve zaman içinde farklı içerikle ve farklı isimlerle tanımlanmış olan MetS; bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar grubudur (13). MetS'in temel bileşenlerini insülin direnci, abdominal obezite, artmış kan basıncı ve lipit bozuklukları oluşturmaktadır. Bütün dünyada sıklığı giderek artan MetS'in ülkemizde, 30 yaş ve üstü bireylerdeki sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (14). Mikroalbuminüri, üriner albümin atılımının hafif düzeyde artışı olup, kardiyovasküler hastalık ve klinik nefropatiyi önceden haber verir. Mikroalbuminüri idrarda 30-300 mg/gün yada 20-200 µg/dk albümin bulunmasıdır. Mikroalbuminüri, özellikle diyabete bağlı erken renal hastalığın tanısında sıkça kullanılan bir yöntemdir. Çeşitli araştırmalarda diyabetiklerde ve hipertansiflerde mikroalbuminüri prevalansı %10-40 arasında bulunmuştur (15,16). MetS'li hastalarda, erken renal hasarın tanısının, uygulanması kolay, hızlı ve güvenilir bir metotla ölçümü önemlidir; çünkü renal hasar gelişimi ve ilerleyişi erken tanı ve agresif tedavi ile engellenebilir veya yavaşlatılabilir (17).

Günümüzde kronik hastalıkların azaltılması ve tedavisi ulusal sağlık sistemlerinin öncelikli konusunu oluşturmaktadır. Bu nedenle renal hasarın ve kardiyovasküler riskin erken belirlenmesini sağlayacak taramaların yapılması kaçınılmazdır ve bu taramalar doğru tanı ve uygun tedavinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. MetS'li hastalarda renal hasara yol açacak bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon ve santral obezite gibi bilinen risk faktörlerinin yanında eşlik edebilecek daha az bilinen yada göz ardı edilen risk faktörlerinin yol açabileceği renal hasarı göstermek için yapılan çalışmalar yetersizdir (18-23). Bizim çalışmamızda MetS'li hastalarda renal hasara yol açabilecek diğer faktörleri tespit edebilecek erken parametreler olarak sistatin-C ve Tc-99m merkaptasetiltriglisin renal sintigrafi kullanılmıştır.

Çalışmamızda MetS olgularında lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri, insülin direnci, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerine ilişkin

ortalama değerleri kontrol grubu olguların ortalama değerlerine göre literatürle uyumlu istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır. MetS olgularında serum ürik asit seviyesi oldukça yüksek saptanmıştır. MetS'da görülen insülin direnci, ürik asit yükselmesi, hiperinsülinemi ve hiperglisemi nefropatinin oluşmasında katkısı olduğunu güçlendirmektedir. Pro-inflamatuar belirteçlerden hs-CRP ortalaması ve yüksek mikroalbuminüri MetS olgularında yüksek bulunması nefropatinin varlığını göstermektedir (24-26).

Çalışmamıza aldığımız hastalardan MetS'i olan hasta grubu ile MetS'i olmayan kontrol grubu arasında sistatin-C değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Warsaw ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 41 diyabetik mikroalbuminürik hastanın sistatin-C değerlerinin karşılaştırılmasında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştı ($p < 0.001$). Uslu S ve arkadaşları 54 diyabetik hasta ile 20 kontrol grubu hastasını karşılaştırdığı çalışmada diyabetik hasta grubunda sistatin-C değerlerini yüksek saptamış olup mikroalbuminürisi olan hastalarda bu değeri daha yüksek olarak bulmuştu (27-28).

MetS'da erken renal hasarın bir göstergesi olan mikroalbuminüriye yol açabilecek aşikar faktörler bozulmuş glikoz metabolizması, hipertansiyon, santral obezite olarak bilinmektedir (29-30). Bunun yanında, subklinik ateroskleroz ve mikroiinflamasyon gibi erken renal hasara yol açabileceğini düşündüğümüz faktörlerin de göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Ancak klinikte henüz bu risk faktörlerinin yol açtığı hasarı gösterebilecek parametreler bulunmamaktadır. Bu amaçla yapmış olduğumuz çalışmada sistatin-C'nin MetS'li hastalarda erken renal hasarın göstergesi olduğu ve eşlik eden subklinik ateroskleroz ve mikroiinflamasyonu göstermede yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda özellikle tubular nefropatinin gösterilmesinde etkili olabileceğini düşündüğümüz Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafi hem kontrol grubu olgularında hem de MetS olgularında benzer bulunmuştur. Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafi ile ilgili

daha önce yapılan çalışmalarda tubüler hasarın gösterilmesinde duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca güvenli olması nedeni ile de renal tübüler hasarın saptanmasında önerilmektedir (9). MetS'da oluşan nefropati özellikle glomerüler olmak üzere tübüler hasarın da oluşabileceği bildirilmiştir. MetS olgularında tübüler hasarın gösterilmesinde Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafi ile yapılmış bir çalışma literatürde bulunmamıştır. Bu nedenle bizim çalışmamız MetS olgularında Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafisi ile erken nefropatinin gösterilmesinde yapılmış ilk çalışma olma özelliğindedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile fark gösterilememesi ya erken dönem tübüler nefropatinin gösterilmesinde Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafisinin uygun bir yöntem değildir, ya da ileri derecede glomerüler nefropati sonrası tübüler hasar oluşmaktadır. Bizim olgularımızın hiçbirinde ileri derecede glomerüler nefropati yoktu.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. MetSun bileşenleri ile yapılacak bir karşılaştırmada alt gruplarda yeterli sayıda örneklem oluşmamıştır. İkinci olarak, çalışma kesitsel tipte bir çalışmadır. Ayrıca çalışmada spot idrar albümin atılımı bakılmıştır. Altın standart ise 24- saatlik idrar albümin atılımının değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak, MetS hastalarında renal hasar oluşmakta ve renal hasarın erken dönemde saptanmasında serum sistatin-c seviyelerinin ölçülmesi kullanışlıdır. İdrar mikroalbuminürisinin MetS hastalarında ölçülmesi erken renal hasarı saptamada ve komplikasyon gelişmesini önlemede tedavi başlanmasında kullanılabilir. Ürik asit ve hs-CRP pro-inflamatuar belirteç olarak kardiyovasküler risk ve nefropati belirlemede faydalıdır. Tc-99m merkaptasetiltriğlisin renal sintigrafisinin erken dönem renal hasarı göstermekte etkin bir yöntem olmadığı görülmektedir. Bunun daha iyi değerlendirilmesi için örneklem sayısı büyük ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Alegria Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegria Barrero A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(7):752-64.
2. Demir D, Erten Bucaktepe G, Kara IH. The comparing of the sociodemographic features, anthropometric and biochemical parameters of the cases with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and healthy controls. *Konuralp Tıp Dergisi [Konuralp Medical Journal]* 2010; 2(1): 12–19.
3. Yoshida T, Takei T, Shirota S, et al. Risk factors for progression in patients with early-stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Intern Med.* 2008; 47(21): 1859-64.
4. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140(3):167-74.
5. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73(1):19-33.

6. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7):2134-40.
7. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008; 121(5):426-32.
8. Borges RL, Hirota AH, Quinto BM, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? *Nephron Clin Pract.* 2010; 114(2):127-34.
9. Esteves FP, Taylor A, Manatunga A, Folks RD, Krishnan M, Garcia EV. 99mTc-MAG3 renography: normal values for MAG3 clearance and curve parameters, excretory parameters, and residual urine volume. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(6): 610-7.
10. Esteves FP, Halkar RK, Issa MM, Grant S, Taylor A. Comparison of camera-based 99mTc-MAG3 and 24-hour creatinine clearances for evaluation of kidney function. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(3): 316-9.
11. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, Switzerland: WHO, 1999. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf (Accessed in January 2011).
12. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): NIH Publication No. 02- 5215. September 2002.
13. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(3):286-8.
14. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Dünya'da ve Türkiye'de Metabolik Sendromun Dağılımı [Prevalence of Metabolic Syndrome in The World and Turkey]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(3):18-24.
15. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(6):1626-34.
16. Utsunomiya K, Takamatsu K, Fukuta I, et al. Association of urinary albumin excretion with insulin resistance in Japanese subjects: impact of gender difference on insulin resistance. *Intern Med.* 2009;48(18):1621-7.
17. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47(5):793-800.
18. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(8):439-93.
19. KhashabMA, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(1):73-80.
20. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005; 293(15):1868-74.
21. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113(15):1888-904.
22. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12):2888-97.
23. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67(5):1739-42.
24. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: More than a fat chance? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11):2773-4.
25. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2): 239-47.
26. Lim HS, Patel JV, Lip GY. Metabolic syndrome: a definition in progress. *Circulation* 2004, 110(4): e35.
27. Warwas M, Piwowar A. Urinary cystatin C as a biomarker of renal tubular injury. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011; 65: 562-8.
28. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2012; 4(1):113-20.
29. Hu D, Hannah J, Gray RS, et al. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Obes Res* 2000; 8(6):411-21.
30. Davidson MH. Management of Dyslipidemia in Patients with Complicated Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiology* 2005; 96(4A):22E-25E.