

Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Serum Adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 Düzeyleri

Serum Adiponectin, ICAM-1 and VCAM-1 Concentrations in End-Stage Renal Disease

Yeşim Güvenç* Mustafa Serteser** Ece Onur*
Fatma Taneli* Soner Cander*** Tülay Köken****

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Manisa, Türkiye

** Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

*** Afyon Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Afyon, Türkiye

**** Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Afyon, Türkiye

Başvuru Tarihi: 27 Temmuz 2018

Kabul Tarihi: 03 Eylül 2018

ÖZET

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliği, patogenezinde inflamasyonun yer aldığı böbrek fonksiyonlarının kaybı ile seyreden bir hastalıktır. Yağ dokusundan salgılanan adiponektin anti-inflamatuar etkili bir proteindir. ICAM-1 ve VCAM-1 inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan vasküler adezyon molekülleridir. Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği hastalarında adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin böbrek fonksiyonlarının inflamatuvar klinik bir göstergesi olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği (eGFR <15) olan hemodiyaliz hastaları (Grup 1, n=31) ve sağlıklı bireylerden (eGFR≥90) (Grup 2, n=33) oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Serum adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ELISA yöntemleriyle ölçülmüştür. İstatistiksel analizde chi-square test, students-t testi, ko-varyans analizi, pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

Bulgular: Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla, p=0.001, p=0.001, p=0.001) saptanmıştır. Adiponektin düzeyleri ile VCAM-1 (r =0.615, p <0.001) ve ICAM-1 düzeyleri (r =0,476, p<0.001) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. eGFR düzeyleri ile adiponektin (r= -0.637, p <0.001), ICAM-1 (r=-0.598, p< 0.001), VCAM-1 (r=-0.846, p<0.001) arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Yazışma adresi: Yeşim Güvenç

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9034-1404>

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya, Manisa, Türkiye
e-mail: yesim.guvenç@gmail.com

Sonuç: Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri anlamlı yüksektir. eGFR düştükçe adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri artmaktadır. Adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerindeki artışın inflamatuvar yanıtta, bozulmuş böbrek klirensine ve metabolik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu belirteçlerin klinikte yardımcı bir biyomarker olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıda örnekle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: adiponektin; ICAM-1; VCAM-1; eGFR; son dönem böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Purpose: End-stage renal disease; is a disease characterized by loss of renal function where inflammation is involved in its pathogenesis. Adiponectin is an anti-inflammatory protein secreted from the adipose tissue. ICAM-1 and VCAM-1 are vascular adhesion molecules that play a role in regulation of inflammation. The aim of the present study is to investigate adiponectin, ICAM-1 and VCAM-1 as clinical biomarkers of inflammation in patients with end-stage renal disease.

Materials and methods: The study groups were defined as; Group 1: (n=31) end-stage renal disease patients (eGFR<15) with hemodialysis; Group 2: (n=33), healthy subjects (eGFR≥90). We assessed serum adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 concentrations by ELISA methods. Chi-square test, students-t test, co-variance analysis, pearson correlation test were used for statistical analysis.

Results: Serum adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 levels were significantly higher in patients than the control group (p=0.001, p=0.001, p=0.001, respectively). Adiponectin was directly correlated with VCAM-1 (r=0.615, p<0.001) and ICAM-1 levels (r=0.476, p< 0.001). eGFR was inversely correlated with adiponectin (r=-0.637, p<0.001), ICAM-1 (r=-0.598, p<0.001), VCAM-1 levels (r=-0.846, p<0.001).

Conclusion: Adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 concentrations were significantly increased in patients with end-stage renal disease. We observed that as the eGFR are decreased the adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 concentrations were increased. Elevated levels of adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 may result due to inflammatory response, impaired renal clearance and metabolic disturbance. We suggest that further studies including greater number of patients are necessary to confirm that adiponectin, VCAM-1 and ICAM-1 can be used as biomarkers of inflammatory response in end-stage renal disease patients.

Key words: adiponectin; ICAM-1; VCAM-1; eGFR ; end-stage renal disease

GİRİŞ

Son on yılda insidansı giderek artan kronik böbrek hastalıkları milyonlarca insanın yaşam kalitesini ve sağlık hizmeti kaynaklarını tüketen önemli bir sağlık sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği ile ilgili yapılan güncel araştırmalar tahmini glomeruler filtrasyon hızındaki (eGFR) azalmayı öngören yeni biyobelirteçlerin keşfini hedeflemektedir (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olgularında kronik bir inflamasyon olduğu ve inflamasyonun kaynağının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Literatürde böbrek fonksiyonunun azalması, tekrarlayan enfeksiyonlar, obezite, diyaliz işlemi, dolaşımdaki sitokinlerin birikmesi gibi birçok faktörün inflamasyon gelişiminde etkili olduğu yer almaktadır (2).

Anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özellikleri olduğu bilinen adiponektin, 244 amino asid

içeren apM1 geni ile kodlanan bir adiposito-kindir (3). Vasküler hasarın deneysel modellerinde monositlerin endotel hücrelerine bağlanmasını inhibe ederek koruyucu bir rol oynamaktadır (4). İnflamatuvar süreç hasar sonrasında vasküler duvarın yeniden modellenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda adiponektin, vasküler duvar hasarıyla uyarılmış endotel hücrelerinden farklı büyüme faktörlerinin ekspresyonunu baskılamakta ve büyüme faktörleri tarafından uyarılan düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu da inhibe etmektedir (5). Böbrek yetmezliğinde serum adiponektin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (6).

İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) normalde endotel hücrelerinde eksprese edilmekte, endotel hücrelerinin etkileşimini desteklemekte ve sitokinlerin aktivasyonu ile

hücre yüzeyindeki ekspresyonları artmaktadır (7). ICAM-1 ve VCAM-1 hücre yüzeyinde lökositlerin vasküler membrana sıkıca adezyonunu sağlamakta ve lökositlerin vasküler intima tabakasını geçişini kolaylaştırmaktadır. Vasküler inflammatuar belirteç olarak kabul edilen ve kanda çözünebilir halde bulunan ICAM-1 ve VCAM-1'in çeşitli inflammatuar hastalıklarda artmış olduğu gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda SDBY olan hastalarda adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin böbrek fonksiyonlarının inflammatuar klinik bir göstergesi olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 64 olgu dahil edilmiş ve olgular 2 gruba ayrılmıştır: Grup 1: SDBY olan eGFR düzeyleri <15 olan hemodiyaliz (HD) hastaları (n=31), Grup 2: eGFR düzeyleri ≥90 olan sağlıklı kontrol (n=33). SDBY hastaları eGFR düzeylerine göre hemodiyaliz ünitesinde tedavi olan olgulardan, kontrol grubu ise yaş ve cinsiyeti uyumlu sağlıklı gönüllülerden seçilmiştir. Diyabeti olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın etik onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

Kan örnekleri akşam 10 saatlik açlık sonrası sabah 08.30-10.30 saatleri arasında alınmıştır. Kanlar 3000 rpm ve +4°C de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüpünde analizin yapılacağı güne kadar -80° C' de derin dondurucuda saklanmıştır. Adiponektin düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kit kullanılarak ölçülmüştür (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA). Kitin sensitivitesi 0.78 ng/mL, inter-assay CV değeri % 2.4-8.4 ve intra-assay CV değeri %7.4'dür. ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kit kullanılarak ölçülmüştür. (Biosource, BioSource Europe S. A., Nivelles, Belgium). ICAM-1 ölçümünün sensitivitesi 0.5 ng/mL, inter-assay CV değeri % 7.82 ve intra-assay CV değeri %5.6'dır. VCAM-1 ölçümünün sensitivitesi <0.5 ng/mL, inter-assay CV değeri % 4.3-4.6 ve intra-assay CV

değeri %5.1-8.2'dir. Rutin biyokimya analizleri biyokimya laboratuvarında otoanalizörde (LX-20, Bechman Coulter, Ireland) yapılmıştır. eGFR değerleri serum kreatinin düzeyleri kullanılarak MDRD formülü ile hesaplanmıştır. $GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times SCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742 (kadın) \times 1.21 (siyah)$. Vücut kütle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı (kg)/boy(m)² formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS, 15.0 for Windows programı ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama± standart sapma olarak verilmiştir. Grupların cinsiyet dağılımını değerlendirmek için chi-square test kullanılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlığın değerlendirilmesinde students-t testi kullanılmıştır. Gruplardaki adiponektin, VCAM-1, ICAM-1 verilerinin karşılaştırılmasında ko-varyans analizi kullanılmış, sonuçlar VKİ'e göre düzeltilerek verilmiştir. Biyokimyasal parametreler arasındaki doğrusal ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak Pearson korelasyon testi ile istatistiksel anlamlılığa karar verilmiştir.

BULGULAR

Grupların demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun %39.4'ü, hastaların %61.3'ü, erkek olgulardan oluşmaktadır (p=0.08). Grupların serum adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri Tablo 2'de sunulmuştur. Son dönem böbrek yetmezliği olan HD hastalarında serum adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri kontrollere göre istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, p=0.001, p=0.001, p=0.001). Tüm grupların adiponektin düzeyleri ile VCAM-1 (r = 0.615, p <0.001) ve ICAM-1 düzeyleri (r= 0,476, p<0,001) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Olguların eGFR düzeyleri ile adiponektin (r= -0.637, p<0.001), ICAM-1 (r=-0.598, p<0.001), VCAM-1 (-0.846, p<0.001) düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. VKİ ile adiponektin (r= -0.416, p= 0.001), ICAM-1 (r =-0.246, p=0.05) ve VCAM-1 (r =-0.423, p <0.001) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm olgularda ICAM-1 düzeyleri ile VCAM-1 arasında pozitif korelasyon (r=0.539, p<0.001) tespit edilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal verileri
Table 1. Demographic data and routine biochemical parameters of the study groups

	Grup 1 eGFR<15 (n=31) ortalama±SS	Grup 2 eGFR>90 (n=33) ortalama±SS	p değeri*
Yaş (yıl)	52.77±16.05	58.45±9.27	0.092
Ağırlık (kg)	62.17±11.48	71.10±13.48	0.006
Boy (m)	1.68±0.07	1.64±0.08	0.06
VKİ (kg/m²)	22.08±3.61	26.64±5.21	0.001
Glukoz (mmol/L)	5.02±0.87	5.33±0.66	0.124
İnsülin (µu/mL)	7.92±3.29	8.23±3.53	0.718
HOMA-IR	1.77±0.84	1.97±0.97	0.380
Üre (mg/dL)	132.74±27.83	28.66±7.38	0.001
Kreatinin (mg/dL)	6.89±1.83	0.64±0.09	0.001
Trigliserid (mg/dL)	170.77±92.69	142.72 ±94.78	0.236

* Student's t test

Tablo 2. Çalışma gruplarının adiponektin, VCAM-1, ICAM-1 verileri
Table 2. Data on adiponektin, VCAM-1, ICAM-1 in the study groups

	Grup 1 eGFR<15 (n=31)	Grup 2 eGFR>90 (n=33)	p değeri*
Adiponektin (µg/mL)	20.30±3.64	13.95±4.13	0.001
VCAM-1 (ng/mL)	2199±629	631±127	0.001
ICAM-1 (ng/mL)	550±167	362±88	0.001

* Ko-varyans analizi (VKİ'e göre düzeltilmiştir)

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarının klinik seyri, bir dizi inflamatuvar ve immünolojik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (1). Son dönem böbrek yetmezliğinde ve diyaliz hastalarında böbrek fonksiyonunun azalması, aşırı sıvı yüklenmesi, tekrarlayan enfeksiyonlar, diyaliz işlemi, dolaşımdaki sitokinlerin birikmesi, ileri glikasyon son ürünleri, prooksidanlar, sempatik hiperaktivite ve/veya körelmiş vagal sinir aktivitesi gibi birçok etyolojik faktör proinflamatuvar ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (2).

İnflamasyon, bozulan böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir. Aktifleştirilmiş glomerüler endotel hücrelerinde oluşan inflamasyon böbrek hasarına ek olarak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da indüklemektedir (9). ICAM-1 ve VCAM-1 endotelial dokudan salgılanan ve Ig geni süper ailesinin endotelial adezyon molekülleridir. İnflamatuvar

süreç bu bileşiklerin salgılanmasını arttırmaktadır. Artmış ICAM-1, VCAM-1 düzeyleri endotelial hücre hasarı ve endotel aktivasyonunun bir göstergesi olabilmektedir (8). Kronik üremi, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleyen proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (10).

Son dönem böbrek yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerinin yükseldiği ve böylece ICAM-1' in bu hastaların mortalitesi için bir öngörü faktörü olabileceği düşünülmektedir (8). ICAM-1, VCAM-1' in özellikle SDBY olan HD hastalarında artmış olduğu ve bu artışta böbreğin önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (1). Son evre böbrek yetmezliği olan HD hastalarında ICAM-1, VCAM-1'in yüksek seviyelerinin, yetersiz klirens veya artmış sentez ve salımdan kaynaklandığı düşünülmektedir. ICAM-1 ve VCAM-1'in yüksek moleküler ağırlığından dolayı hemodiyaliz membranından geçmesinin çok olası

olmadığı, bu nedenle serum düzeylerinin yükseldiği iddia edilmiştir (11). Ancak bu değişikliklerden sorumlu olan kesin mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Serum kreatinin ve adhezyon molekülü seviyeleri arasında gözlemlenen lineer korelasyon; böbreğin ICAM-1 ve VCAM-1 katabolizmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak kullanılan diyaliz membran tipinin bu moleküllerin dolaşımdaki prediyaliz seviyelerini etkilemediği, diğer faktörlerin değişikliklerinden sorumlu olabileceğini bildirilmiştir (12). Hemodiyaliz prosedürünün SDBY hastalarında ICAM-1 ve VCAM-1 seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da, SDBY olan HD hastalarında ICAM-1, VCAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. ICAM-1, VCAM-1 ile eGFR arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre inflamasyon markırları olan ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerindeki artışın SDBY hastalarındaki bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Adiponektin, adipositlerde özel olarak sentezlenen kollektin ailesinden kollajen benzeri bir proteindir (3). Vasküler intimadaki ana kollajene bağlanarak endotelin hasarlanması durumunda monositlerin endotelial hücrelere bağlanmasını suprese eden adiponektin, beyaz adipoz doku tarafından üretilen ana anti-inflamatuar adipokin olarak kabul edilmektedir (4,14). Yapılan çalışmalarda adiponektin düzeylerinin inflammatuar belirteçlerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Adiponektinin esas olarak adipoz dokudan salgılanması sebebiyle adipoz doku, diyaliz hastalarında kronik inflamasyonun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (15). Zoccali ve ark. SDBY olan HD hastalarında adiponektin düzeylerini ilk olarak araştırmışlardır (6). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ve HD hastalarında yapılan çalışmalarda adiponektin seviyelerinin artmış olduğu bildirilmiştir (6,16,17). Ancak bu artışın nedenleri halen araştırılmaktadır. Endotel hücre hasarının tromboz, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve ateroskleroz gibi klinik durumlarla her zaman ilişkili olması sebebiyle adiponektin, endotelial adezyon molekülleri için yeni bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Kronik

böbrek yetmezliği olan hastalardaki artmış kronik sistemik inflamasyon yağ dokusunda inflammatuar yanıtı modüle eden hormonlar üretmektedir (leptin, resistin, tümör nekroz faktörü-alfa ve adiponektin dahil olmak üzere adipositokinler). Oluşan proinflammatuar ortamla tetiklenen adipositokin üretimini düzenlenmesinde oksidatif stres de rol oynamaktadır Kronik böbrek yetmezliğinde hem proinflammatuar hem de anti-inflamatuar adipositokinlerin plazma konsantrasyonlarındaki artışın, muhtemelen hem azalan renal atılımdan hem de üreminin neden olduğu metabolik olaylardan kaynaklandığı öne sürülmektedir (18,19). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki yüksek adiponektin düzeylerinin böbrek transplantasyonu ile önemli oranda düştüğü gösterilmiştir. Bu bulgular böbreklerin adiponektinin biodegradasyonu ve/veya dolaşımdan eliminasyonunda önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır (16). İnflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan çok fonksiyonlu bir sitokin olan adiponektinin yükselmiş düzeylerinin kronik böbrek yetmezliği saptanan hastalarda hastalığın prognozunu öngörebileceği de iddia edilmektedir (20,21).

Martinez Cantarin ve ark. SDBY olan hastalarda adiponektin üretiminin arttığını ve artmış adiponektin düzeylerinin tek nedeninin azalmış renal klirens olmasının olası olmadığını ileri sürmüşlerdir. SDBY hastalarında hem anti-inflamatuar hem de inflammatuar adipokin seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olmasının, üremiyle karakterize olan inflamasyona karşı gelişen adiponektin yanıtını gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. SDBY hastalarda adiponektin düzeyleri yüksek olmasına rağmen adipoz dokuda adiponektin mRNA ve protein üretiminde bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlar, yüksek plazma seviyelerine rağmen daha fazla adiponektin proteini üretmek için bir uyarıcı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hormon-reseptör etkileşimi seviyesinde veya aşağı yönde efektörlerde adiponektine karşı doku direncinin olduğu düşünülmektedir. Artmış adiponektin düzeylerine rağmen artmış adiponektin üretimi ve artmış AdipoR1 reseptör ekspresyonu üreminin adiponektin direncine neden olduğunu

göstermektedir. Adiponektinin anti-inflamatuar koruyucu etkileri, bu hastalardaki ağırlaştırıcı inflamatuvar durumu telafi edememektedir. Yüksek adiponektin düzeylerine sahip adiponektin direnci, SDBY hastalarında görülen inflamatuvar duruma katkıda bulunmaktadır (22,23). Kacso ve ark. kronik böbrek yetmezliğindeki artmış adiponektin düzeylerinin muhtemelen böbrek fizyolojisini düzeltmek amacıyla böbrek yetmezliğine karşı reaktif olarak meydana geldiğini ve böbrekteki inflamatuvar mekanizmalara paralel olduğunu iddia etmişlerdir (24).

Hemodiyaliz hastaları artmış ölüm riski altındadır ve diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin önde gelen nedenidir. İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Düşük adiponektin düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ve HD hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız yeni bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (17,25). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında plazma adiponektin artışının bu proteinin birikmesine bağlı olup olmadığı veya renal yetmezliğin çeşitli metabolik ve hemodinamik risk faktörlerine karşı bir karşı bir cevabı temsil edip etmediği henüz net değildir. Adiponektinin anti-inflamatuar etkilerinin oksidatif stresin inhibisyonuna veya yeni inflamatuvar uyarılarla stimule edilen makrofaj toleransının indüklenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (26).

Anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkileri olduğu bilinen adiponektin vücut ağırlığı, iştah, insülin duyarlılığı, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, persistan kronik inflamasyon, insülin direnci ve protein-enerji malnütrisyonu gibi diğer faktörlerin kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış adiponektin seviyelerini etkileyebileceği iddia edilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında yaygın bir bulgu olan malnütrisyon, adiponektin düzeyini yükseltebilmektedir. Malnütrisyon, adiponektin düzeyleri ile negatif korelasyon gösteren yağ kütlesinin kaybına neden olabilmektedir (27). Protein-enerji yetmezliği diyaliz hastalarında kötü klinik gidişe yaygın ve önemli bir katkı sağlamaktadır. Kronik böbrek hastalıklarında

yağ kütlesinin ve yağsız vücut kütlesinin hızlandırılmış kaybı, adiponektinin normal regülasyonunu değiştirmektedir (28). Azalmış böbrek fonksiyonları sonucunda oluşan kompleks üremik ortamda görülen yüksek düzeydeki natriüretik peptitler ve tuz retansiyonu ile hacim yüklenmesi gibi durumların dolaşımdaki yüksek adiponektin seviyelerine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (29). Bizim sonuçlarımızda da SDBY olan HD hastalarında serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri ile VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Olgularımızdaki yüksek adiponektin düzeylerinin bozulmuş böbrek fonksiyonu ile oluşan inflamatuvar ortama yanıt olarak meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir.

Adiponektin düzeyleri ile eGFR arasındaki ters korelasyonun bozulmuş renal klerensi gösterdiği iddia edilmiştir (16). Sedighi ve ark. kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma adiponektin seviyesinin eGFR ile ters ilişkili olduğu ve adiponektinin kronik böbrek hastaları için önemli bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (30). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve HD hastalarında yüksek adiponektin seviyeleri VKİ gibi metabolik sendromun belirleyicileri ile ters orantılı bulunmuştur (6,31,32). Hemodiyaliz hastalarında serum adiponektin düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilen bir başka çalışmada, daha yüksek VKİ'li iyi beslenen HD hastalarının, düşük VKİ'li malnütrisyonlu HD hastalarına kıyasla daha düşük serum adiponektin seviyelerine sahip oldukları iddia edilmiştir (28). Hemodiyaliz hastalarında adiponektin düzeylerinin VKİ dışında trigliserid ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (33). Feng ve ark. eGFR'nin, adhezyon moleküllerinin serum seviyeleri ile ters orantılı olduğunu öne sürmüşlerdir (34). Bizim sonuçlarımızda eGFR ile adiponektin ve VCAM-1 arasında yüksek derecede negatif korelasyon, eGFR ile ICAM-1 arasında orta derecede negatif korelasyon gözlenmiştir. Vücut kütle indeksi ile adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 arasında da negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre son evre böbrek yetmezliği olan hemo-

diyaliz hastalarındaki yüksek adiponektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Öte yandan, hemodiyaliz hastalarında yaygın bir bulgu olan malnütrisyonla ilişkili VKİ düşüklüğünün adiponektin düzeylerini yükseltmiş olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda SDBY olan hemodiyaliz hastalarında adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ile eGFR, VKİ

arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Adiponektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerindeki artışın SDBY hastalarındaki inflamatuvar yanıtta, bozulmuş böbrek klirensine ve metabolik bozukluklara bağlı olduğu kanısına varılmıştır. Ancak bu belirteçlerin mekanizmalarının aydınlatılması ve klinikte tanıda ve izlemde yardımcı inflamatuvar bir biyomarker olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıda örnekle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vaccaro F, Mulè G, Cottone S, Soresi M, Giannitrapani L, Vadalà A et al. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch Med Res.* 2007;38(5):534-8.
2. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review of literature. *Hemodial Int.* 2015;19(1):11-22.
3. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286-9.
4. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100 (25): 2473-6.
5. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002;277(40):37487-91.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):134-41.
7. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood.* 1994;84(7):2068-101.
8. Naeini AE, Moeinzadeh F, Vahdat S, Ahmadi A, Hedayati ZP, Shahzeidi S. The Effect of Vitamin D Administration on Intracellular Adhesion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Hemodialysis Patients: A Placebo-controlled, Double-blinded Clinical Trial. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(1):16-20.
9. Feng YM, Thijs L, Zhang ZY, Yang WY, Huang QF, Wei FF et al. Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):426-35.
10. Pereira BJ, Dinarello CA. Role of cytokines in patients on dialysis. *Int J Artif Organs.* 1995; 18(6):293-304.
11. Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertazzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron.* 1998;79(4):399-407.
12. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, Memmos D. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):435-41.
13. Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Kyropoulos T, Voliotis G, Potamianos S, Zengos N et al. Hemodialysis procedure does not affect the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with end stage renal disease. *Ren Fail.* 2005;27(3):315-21.
14. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000;32(2):47-50.
15. Guebre-Egziabher F, Drai J, Fouque D. Adiponectin and chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):9-12.
16. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budziński G, Ignacy W, Funahashi T et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2186-9.
17. Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Adiponectin in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2009;22(4):391-5.
18. Barazzoni R, Biolo G, Zanetti M, Bernardi A, Guarnieri G. Inflammation and adipose tissue in uremia. *J Ren Nutr.* 2006;16(3):204-7.

19. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl.* 2003;(84):98-102.
20. Heidari M, Nasri P, Nasri H. Adiponectin and chronic kidney disease; a review on recent findings. *J Nephropharmacol.* 2015;4(2):63-8.
21. Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F; MMKD Study Group. Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease Study. *Kidney Int.* 2007;71(12):1279-86.
22. Martinez Cantarin MP, Waldman SA, Doria C, Frank AM, Maley WR, Ramirez CB et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):487-94.
23. Shen Y, Peake PW, Kelly JJ. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology (Carlton).* 2005;10(6):599-605.
24. Kacso IM, Potra AR, Bondor CI, Moldovan D, Rusu C, Patiu IM et al. Adiponectin predicts cardiovascular events in diabetes dialysis patients. *Clin Biochem.* 2015;48(13-14):860-5.
25. Abdallah E, Waked E, Nabil M, El-Bendary O. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(4):247-53.
26. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermizaki E, Charalampopoulos I, Minas V et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1254-63.
27. Lee YJ, Cho S, Kim SR. The association between serum adiponectin levels and nutritional status of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2011;33(5):506-11.
28. Markaki A, Psylinakis E, Spyridaki A. Adiponectin and end-stage renal disease. *Hormones (Athens).* 2016;15(3):345-54.
29. Jia T, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. *Biochimie.* 2012;94(10):2150-6.
30. Sedighi O, Abediankenari S. Relationship between plasma adiponectin level with inflammatory and metabolic markers in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon.* 2013;6(1):e11743.
31. Norata GD, Baragetti I, Raselli S, Stucchi A, Garlaschelli K, Vettoretti S et al. Plasma adiponectin levels in chronic kidney disease patients: relation with molecular inflammatory profile and metabolic status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):56-63.
32. Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(2):242-9.
33. Markaki A, Gkouskou K, Stylianou K, Dermizaki E, Perakis K, Margioris A et al. Relationship between adiposity, adipokines, inflammatory markers and lipid profile in hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(10):1496-8.
34. Feng YM, Thijs L, Zhang ZY, Yang WY, Huang QF, Wei FF et al. Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):426-35.