

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ  
5.DAHİLİYE KLİNİĞİ  
ŞEF UZM. DR. FUAT ŞAR

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK  
HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE BÖBREK  
YETERSİZLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İRDELENMESİ

DR. VECİHİ KASIM MEMİLİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2007

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren insani ve mesleki tecrübeme büyük katkıları olan, her konuda desteğini gördüğüm hocam 5. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Fuat ŞAR'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve yaklaşımı ile örnek aldığım çalışma azmini bizlere yansıtan, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Nefroloji Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ,

İç Hastalıkları asistanlığım boyunca edindiğim bilgilerde katkıları olan Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Şef'i Sayın Uzm. Dr. Özcan Nazlıcan'a, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü Şef'i Sayın Uzm. Dr. Nezaket Eren'e, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Göğüs Hastalıkları Klinik Şef'i Sayın Doç. Dr. Veysel Yılmaz'a, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Yelda Başaran'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başasistanlarım Uzm. Dr. Emel Tatlı'ya, Uzm. Dr. Süleyman Coşkun'a, Uzm. Dr. Burcu Hacıoğlu'na ve Nefroloji Uzm. Dr. Savaş Öztürk'e,

Beş yıl boyunca 5. İç Hastalıkları Kliniğinde beraber çalıştığım ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Dr.Çiğdem Kutlu'ya ve diğer asistan arkadaşlarıma, sorumlu hemşiremiz Esmâ Çatal'a, hemşirelerimize, hastane personeline,

Tezimin istatistiksel hesaplarının yapılmasında katkılarından dolayı Uzm. Dr. Alper Gümüş'e,

Asistanlığım sırasında ve tezimin hazırlanmasındaki desteğinden dolayı aileme ve sevgili eşim Seyra Memili'ye,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Vecihi Kasım MEMİLİ

İstanbul, 2007

**KISALTMALAR**

<b>ODPKBH</b>	: Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
<b>PKD</b>	: "Polycystic Kidney Disease"
<b>PBP</b>	: "Polycystic Breakpoint"
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
<b>IRS</b>	: İnsülin Reseptör Substrat
<b>GLUT</b>	: Glukoz Transporter
<b>HbA1C</b>	: Hemoglobin A1C
<b>HOMA-IR</b>	: "Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance"
<b>DKK</b>	: Deri Kıvrım Kalınlığı
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>BKO</b>	: Bel çevresi / Kalça çevresi Oranı

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>MATERYAL VE METOD</b> .....	33
<b>BULGULAR</b> .....	37
<b>TARTIŞMA</b> .....	44
<b>SONUÇLAR</b> .....	49
<b>ÖZET</b> .....	50
<b>SUMMARY</b> .....	52
<b>KAYNAKLAR</b> .....	54

## GİRİŞ

Böbreğin kistik hastalıkları farklı etyopatogenezlere sahip çok sayıda değişik hastalıkları kapsar ve bu hastalıkları çeşitli biçimlerde sınıflandırmak mümkündür. Ancak klinik açıdan en yararlı olanı kalıtsal ve kalıtsal olmayanlar şeklinde ayırmak gibi gözükmetedir (1,2). Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları içerisinde en sık görüleni her iki böbrekte de kistik değişikliklerle karakterize sistemik bir hastalık olan polikistik böbrek hastalığıdır ve bunun da erişkin yaş grubunu en çok ilgilendireni otozomal dominant geçiş gösteren tipidir (3-5). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), kardiyovasküler, gastrointestinal ve kas-iskelet sistemi tutulumu ile seyredir. Hastalıkta morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler olaylardır ancak diğer taraftan da son dönem böbrek yetersizliği olgularının %5-10'undan sorumludur (3,4,6,7). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalar genellikle 60'lı yaşlarda ve yaklaşık %50 oranında son dönem böbrek yetersizliği dönemine girerek diyaliz tedavisine ihtiyaç gösterirler (8). Amerika'da son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastaların %5-8'i, Avrupa'da ise %8-10'unun ODPKBH olduğu bilinmektedir (9,10). Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt bilgilerine göre Türkiye'de bu oran %5.8 civarındadır (11).

Polikistik böbrek hastalarında insülin direncini olduğu gösterilmiştir (12, 13) ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin nedenleri arasında sorumlu mekanizmalardan biri olarak öngörülmektedir. İnsülin direncinin, hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hiperürisemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikteliği iyi bilinmektedir (14). Diğer yandan obezite insülin direncinin önemli nedenlerinden biridir (15). Obeziteye bağlı risk ve hastalıkları belirleyen, sadece vücuttaki yağ miktarı olmayıp aynı zamanda bu yağın dağılımıdır. Abdominal veya viseral yağların seviyesindeki artışlar insülin direnci ile ilişkilidirler. Hem obezitenin derecesi hem de vücut yağ dağılımı, artmış mortalitenin ve diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi hastalıkların oluşma riskinin belirlenmesinde önemli göstergelerdir (16). Obezitenin derecesini belirlemek ve total vücut yağını ölçmek için boy, kilo ölçümü, vücut kitle indeksi hesaplaması, triseps, biceps, subskapular ve

suprailiyak bölgelerden deri kıvrımı kalınlığı ölçümü gibi antropo-plikometrik ölçümler kullanılarak vücut yağ dokusu hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu ölçümler, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörleri ile korelasyon gösterir (17).

Bu nedenle çalışmamızda ODPKBH'da insülin direnci ile böbrek yetersizliği arasında bir ilişkinin öngörülüp öngörülelemeyeceğini araştırmayı ve aynı zamanda hastalarda ilave risk göstergesi olarak antropo-plikometrik ölçümler yapmayı hedefledik.

## GENEL BİLGİLER

### POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Kistik böbrek hastalıkları, tüm renal korteks ve medullada difüz bir şekilde bulunan, içi idrar benzeri sıvı ile dolu, epitelle kaplı çok sayıda kistlerle karakterize bir hastalık grubudur (18). Edinsel veya kalıtsal olabilirler (Tablo 1) (2). Kalıtsal olanlar, otozomal resesif (otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı) veya otozomal dominant geçiş gösterirler. Otozomal dominant geçiş gösterenler; tuberoskleroz kompleksini, Von-Hippel-Lindau sendromunu ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını (ODPKBH) kapsar. Bunlar içinde de en sık görüleni ODPKBH'dır (19-21).

**Tablo 1. Kalıtsal ve Kalıtsal Olmayan Böbrek Kistik Hastalıkları**

#### **Kalıtsal**

Otozomal dominant

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Tuberoskleroz

Von-Hippel-Lindau Sendromu

Erişkin tipi medüller kistik hastalık

Otozomal resesif

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Juvenil nefronoftizis

Çoklu malformasyon sendromlarına eşlik eden kistler

Kromozom bozuklukları

Otozomal resesif sendromlar

X'e bağlı sendromlar

#### **Kalıtsal olmayan**

Gelişimsel bozukluklar

Multikistik displazi

Medüller sünger böbrek

Edinsel bozukluklar  
 Basit böbrek kistleri  
 Multiloküler kistik nefroma  
 Hipokalemik kistik hastalık  
 Böbreğin edinsel kistik hastalığı (Kronik böbrek yetersizliğinde)

## **OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI**

İlk defa 1957 yılında Dalgaard tarafından otozomal dominant geçişli genetik bir hastalık olduğu gösterilmiştir (22). Hastalığın kuşaktan kuşağa taşınması, hem kadınların hem erkeklerin hastalığa yakalanması ve etkilenmiş bireylerin çocuklarının yaklaşık yarısında hastalığın görülmesi, otozomal dominant kalıtım paterni ile uyumlu özelliklerdir (23). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sadece hemen tüm ülkelerde en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığı değil aynı zamanda tüm kalıtsal hastalıklar içinde (orak hücreli anemi, kistik fibroz, muskuler distrofi, hemofili, Down sendromu, Huntington hastalığı vb.) en sık karşılaşılan genetik hastalıklardan birisidir (20,21). Genellikle yaşamın 3.-4. dekadlarında ortaya çıkan bu hastalık eskiden “erişkin” tipte polikistik böbrek hastalığı olarak isimlendirilmekte idi. Fakat son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi sonucunda, bu hastalığın çocukluk yaşlarında, hatta bebeklik döneminde ve intrauterin hayatta bile görülebileceğinin anlaşılması üzerine artık günümüzde geçiş şekli ile adlandırılmaktadır (24-26).

## **EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK ÖZELLİKLER**

Tüm etnik ve ırk gruplarında görülmekte olup erkek ve kadınlarda eşit oranlarda rastlanır (3). Toplumda görülme sıklığı 1:400-1:1000 arasında değişmektedir (19,21,24,27,28). Amerika Birleşik Devletleri'nde 600000'den, tüm dünyada ise 12.5 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (3). Türkiye'de ise ODPKBH'nın prevalansı bilinmemektedir. Türk nefroloji

Derneği'nin 2004 yılında yayınladığı kaynakta, 2003 yılı içinde Türkiye'de son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan toplam hasta sayısı 30223 ve SDBY prevalansı 432/1000000 olarak bildirilmiştir. 2003 yılında yeni saptanan SDBY hastalarının %4.9'unun etyolojisini kistik böbrek hastalıkları oluşturmaktadır (29).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının 3 tipi belirlenmiştir (19, 30-33). Otozomal dominant polikistik böbrek 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan PKD1 (polycystic kidney disease 1) genindeki mutasyonla ortaya çıkar ve %90 vakada görülür Geriye kalan vakaların çoğunluğundan 4. kromozomun kısa kolundaki (4q13-23) PKD2 genindeki mutasyon sorumludur (4,18,19,20,34-36). Ancak bu iki geni de taşımayan polikistik böbrek hastalıklı ailelerin olduğu da gözlenmiştir. Bu nedenle PKD3 geninin de varlığından şüphelenilmektedir ancak henüz gen izole edilememiştir (19,30-33).

Hastalık otozomal dominant geçişlidir, bununla birlikte ekspresyonu oldukça değişkendir; yine de 70 yaşına kadar yaşayabilen taşıyıcılarda penetransı %90'a ulaşmaktadır. Penetransın tam olmasından dolayı etkilenmiş ebeveynlerin her bir çocuğuna anormal genin kalıtımla aktarılma ihtimali %50'dir. Hastaların %40'ı otozomal dominant böbrek hastalığı ile ilişkili bir aile anamnezi vermez. Bu da spontan mutasyon ya da çevresel veya epidemiyolojik faktörlerin gen ekspresyonunu etkileyebileceğini gösteriyor olabilir (24) veya hastalığın asemptomatik seyretmesine bağlı olabilir (28).

### **PKD1 Geni:**

İlk defa 1985 yılında ODPKBH'lı büyük bir ailede yapılan bağlantı analizi çalışmaları sonucunda Reeders ve arkadaşları gen-linkage analizi ile PKD1 geninin 16. kromozomun kısa kolu üzerinde  $\alpha$ -hemoglobin genine komşu, uzunluğu 750 kb olan bölgede yerleştiğini göstermişlerdir (35). Gen 1994 yılında "European Polycystic Kidney Consortium" tarafından izole edilmiştir ve bu gendeki birçok farklı mutasyonun ODPKBH'a yol açtığı gösterilmiştir (36). Bu gen, ilk önce " polycystic breakpoint " (PBP) olarak isimlendirilmiş ve daha sonra PKD1 olarak tanımlanmıştır. PKD1, 46

eksondan oluşur. Genin 1. - 34. eksonlar arasındaki bölümünün 16. kromozom üzerinde üç ya da dört kopyası mevcuttur (homolog diziler). Diğer yandan 21. intronda insan genomunun en uzun polipirimidin dizisi bulunmaktadır. Homolog dizilerin ve bu uzun polipirimidin dizisinin işlevsel bir önemi olup olmadığı anlaşılamamıştır. Ancak bunların pratik önemi mutasyon analizini teknik olarak güçleştirmeleridir. Günümüzde halen PKD1 gen analizi rutin bir laboratuvar tetkiki değildir (5,37).

### **PKD1 Gen Ürünü: Polikistin 1**

Hücre membranında yerleşmiş, 14 kb uzunluğunda, 4303 aminoasitten oluşmuş, polipeptid yapıda büyük bir proteindir. Tubulus epitelyum hücrelerinde başlıca 3 bölgede bulunmaktadır: hücre ile hücre dışı matriks arasındaki fokal adhezyon kompleksi, hücreler arası bağlantı noktalarında ve hücrenin lümenal yüzündeki silyumda. Polikistin 1, birçok protein, karbonhidrat ve lipidi bağlama yeteneği olan ve fosforilasyon yolu ile hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan bir membran reseptörüdür. Normal epitelyum diferansiyasyonunu kontrol eder ve epitel hücre büyümesini baskılar. PKD1 genindeki mutasyonlar bu etkileşimin bozulmasına ve epitelyum diferansiyasyonunun gerçekleşmemesine veya korunamamasına yol açar (4,20,32,37,38).

Polikistin 1, yaygın olarak birçok insan dokusunda bulunur. Erken fetal gelişim döneminde böbrek dokusunda eksprese edilir. Ayrıca kalp, karaciğer, barsak, adrenal doku, nöral krest, arter endotelinde ve elastik arterlerin düz kaslarında bulunur.

### **PKD2 Geni:**

Newfoundland'de yaşayan ODPKBH'lı iki ailede 16. kromozomla bağlantı kurulamaması, ikinci bir genin varlığını düşündürmüştü ve 1993 yılında Kimberling ve arkadaşları tarafından bu "ikinci" genin 4. kromozomda lokalize olduğu saptanmıştır. 1996 yılında ise 4q22'de bulunan PKD2 geni klonlanmıştır (39,40). PKD2, 15 eksondan oluşmaktadır (4,41).

### **PKD2 Gen Ürünü: Polikistin 2**

İntegral membran proteini olan ve 968 aminoasit içeren polikistin 2, aminoasit dizilimi bakımından polikistin 1'e önemli derecede benzerlik

gösterir (4,40). Ayrıca voltajla aktive olan L tipi kalsiyum kanallarının bir alt ünitesi olan "kalsiyum kanalı  $\alpha 1E$ " ile de benzerlik göstermektedir. Bu nedenle polikistin 2'nin iyon kanalı veya poru olarak görev aldığı düşünülmektedir (4,12,40,42).

Polikistin 1'in bir reseptör ve polikistin 2'nin de bir kalsiyum kanalı olarak işlev görmesi ve PKD1 ile PKD2 mutasyonlarının aynı fenotipe yol açması, her ikisinin de normal tubulus fonksiyonu ve morfogenezinde rol oynayan aynı sinyal iletim yolu içinde yer aldığını düşündürmektedir (38). Polikistin 1 ve polikistin 2 kompleksinin tubulus içindeki akışa duyarlı bir tür mekanoreseptör gibi işlev gördüğü de hipotezler arasındadır. PKD1 ve PKD2 mutasyonları sonucu, tubulus içindeki sıvı akışına gelişen duyarsızlığın ise epitelyal transportu etkileyerek kist oluşumuna yol açabileceği iddia edilmektedir (43).

#### **"İki vuruş" (double hit) Hipotezi:**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan bireylerde vücudun ve dolayısıyla böbreklerin bütün hücreleri aynı mutasyonu taşıdığına göre neden nefronların yalnızca %1-5'inde kist geliştiği ve bu geni taşıyan hastalarda da böbrek kistlerinin ortaya çıkma mekanizması iki vuruş hipotezi ile açıklanmak istenmiştir. Burada ilk vuruş, DNA mutasyonunun olması, ikinci vuruş ise mutasyonu taşıyan somatik hücrelerde normal allel gen kaybıdır (19,44-48). Kist gelişimi için ODPKBH genlerinden birinde herediter mutasyon olması gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. Doğumda hastalarda bir defektif genin yanı sıra normal fonksiyonlu sağlam bir gen mevcuttur. Burada söz konusu olan birinci vuruş defektif PKD geninin ebeveynden geçişidir. İkinci vuruş ise tek tek böbrek epitelyum hücrelerinde fonksiyonel genin hasara uğraması ile gerçekleşir (47,48). Sağlam gende ortaya çıkan edinsel mutasyonlar sonucunda PKD1 proteininden tümüyle yoksun kalan hücrelerde kistik gelişim olur. İkinci vuruşun oluşup oluşmaması tesadüfi bir olay olduğundan nefronların yalnızca bir bölümünde kist gelişmektedir (5). İkinci vuruşların ortaya çıkma hızı, hastalığın seyrini ve fenotipik farklılıkların ortaya çıkmasını belirleyen en önemli faktördür.

PKD1 geninde somatik mutasyon hızı oldukça yüksektir. Genin mutasyon hızının yüksek olması 21. introndaki 2.5 kb büyüklüğündeki polipirimidin yapısına bağlıdır. Bu yapı üçlü heliks yapısı göstermektedir (46, 47). Üçlü heliks yapısı, tamir sırasında hatalara yol açmaktadır. Bu model, hastalarda hayatları boyunca yeni kistlerin ortaya çıkmasını açıklamaktadır.

Aynı mekanizma PKD2 için de geçerlidir. Kist oluşumu, PKD2 gen kopyasında edinsel mutasyonların ortaya çıkması ile gelişir, fonksiyonel PKD2 gen ekspresyonunu kaybeden hücreler tümüyle polikistin 2'den yoksun kalarak kistik değişikliklere uğrarlar (46,48).

Bu iki vuruş mekanizması, hastalar ve aileler arasında, hatta aynı mutasyonu gösteren bireyler arasında niçin belirgin fenotipik farklılıklar izlendiğini açıklamaktadır. İkinci vuruş mekanizmasına yol açan edinsel faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesi, hastalığın seyrini değiştirebilir.

## **PATOLOJİ VE PATOGENEZ**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında her iki böbrekte de hem dış yüzeyde hem de kesitlerde çok sayıda, genellikle küresel yapıda, çok ufak boyuttan birkaç santimetreye kadar değişen çapta, sayılamayacak kadar kist izlenir. Böbrekler çok büyür, bazen tüm batını kaplayacak boyutlara ulaşabilirler. Bir böbrek diğerinden daha büyük ve tutulum düzensiz olabilir (20,49,50).

Kist gelişimi intrauterin hayatta başlar (18). Kistler, nefron boyunca herhangi bir yerden gelişebilir ancak sadece %25'i köken aldığı tubulus lümeni ile bağlantısını korur. Tüm nefronların sadece %1-5'inden kist gelişir (ikinci vuruşun tesadüfi gelişmesine bağlı). Kistlerin çoğunluğu tek katlı az diferansiye kolumnar ya da kuboidal epitelle döşelidir. Kist duvarı ince ve şeffaftır, tek katlı basit epitelyumla kaplıdır. Kistler düz kas benzeri hücre demetlerini içeren fibröz bir stroma ile çevrelenmiştir. Mikroskopik incelemede kistler arasında normal böbrek parenkimi yer alır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanısını koymak için mutlaka normal yapıda parenkim dokusunun gösterilmesi gerekir, bu şekilde kistik displastik

böbreklerden kesin ayırım yapılabilir. Bölgeden bölgeye normal dokunun kapladığı alan değişir ve bu bölgelerde genellikle sekonder glomeruler skleroz, tubuler atrofi, vasküler skleroz ve piyelonefrit zemininde interstisyel fibroz gelişimi izlenir (49,50).

Kist sıvısının kompozisyonu, kaynaklandığı nefron bölgesine göre değişkenlik gösterir. Proksimal tubulustan köken alan kistlere gradyantlı kist adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, potasyum, klor, hidrojen iyon, kreatinin, üre konsantrasyonları serum ile aynıdır. Distal tubulustan köken alan kistlere ise non-gradyantlı kistler adı verilir ve kist sıvısındaki sodyum, klor konsantrasyonları serumdan düşük, potasyum, hidrojen iyon, kreatinin ve üre konsantrasyonları ise serumdan yüksektir (49-51).

Kistlerin patogeneğinde 3 mekanizma ileri sürülmüştür:

1. Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu
2. Tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu
3. Anormal ekstraselüler matriks sentezi

#### **Tubulus Hücrelerinin Anormal Proliferasyonu:**

Kistler böbrek tubuluslarında yerel çıkıntı olarak oluşmaya başlar ve çapları 2 mm' yi geçince tubulustan ayrılırlar (4,52). Kist duvarındaki epitelyum hücrelerinde proliferasyon olan hücre nükleus antijeni artışı, bunun yanı sıra ayrıca c-myc, c-fos ve c-jun gibi protoonkojenlerin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Hücre proliferasyonunda ve kistlerin büyümesinde hormonlar ve büyüme faktörleri (transforming büyüme faktörü- $\alpha$  ve epidermal büyüme faktörü) de etkili olmaktadır (4,53).

Polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda gerek kist epitelinde gerekse kist gelişiminin olmadığı normal tubulusların epitelinde apoptoz artışı gösterilmiştir. Bu durum sağlam nefronların da apoptoz ile ortadan kalkmasına ve böbrek yetersizliği gelişimine neden olabilmektedir (4,54).

#### **Tubulus Hücrelerinden Anormal Sıvı Sekresyonu:**

Kistlerin oluşmaya başladığı erken dönemde kistlerin içi glomeruler filtratla doludur. Zamanla kistler büyüdükçe, her iki taraftaki tubulus bağlantıları kesilir. Bu aşamadan sonra kistlerin içeriği, epitelden lümene doğru olan sekresyon ile doludur (4,55). Kist sıvısının içindeki kist aktive edici

faktör, sekresyonu uyarır. Büyük kistlerin perkutan olarak boşaltılmasının ardından kısa sürede kist boşluğunda tekrar sıvı birikmesi, sekresyonunun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

#### **Anormal Ekstraselüler Matriks Sentezi:**

Kist gelişiminin ileri dönemlerinde bazal membranda kalınlaşma izlenir. Normalde tubulus bazal membranında bulunan laminin, fibronektin ve kollajen tip IV gibi bağ dokusu maddelerinin, anormal ekstraselüler matriks sentezinden dolayı polikistik böbreklerde aşırı derecede arttığı gösterilmiştir. Ayrıca fibroblastlarda da aşırı proliferasyon saptanmıştır. Bu ekstraselüler matriks sentez bozukluğu, böbrekteki kistlerin yanı sıra, diğer organlardaki kist oluşumlarını, intrakraniyal anevrizmaları, kolon divertiküllerini, mitral kapak prolapsusunu ve abdominal herni gelişimini açıklayabilir (4,56).

### **KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı in utero dönemde başlamasına rağmen, hastalar erken dönemde asemptomatik olabilirler (18). Yaş ilerledikçe semptomların görülme sıklığı artar ve en sık 3.-4. dekada bulgu vermeye başlar. Hastalığın bulgularında ve seyrinde belirgin farklar olabilir. Hatta aynı ailede bile klinik bulgular değişkenlik gösterbilir (57). Erken dönemde ve en sık saptanan bulgular, bel ve bögür ağrısı, abdominal kitle, makroskopik hematüri, üriner sistem infeksiyonu ve tesadüfen saptanan hipertansiyondur (3,18,57).

**Ağrı** genellikle kronik bir ağrıdır. Ağrı nedeni, aşırı sayıdaki kistlere bağlı büyümüş olan böbreklerin kapsülünün gerilmesi, etraf organlara bası gelişmesi, kist içine kanama ve kist infeksiyonları, taş veya pıhtı nedeni ile oluşan obstrüksiyon olabilir (58).

**Hematüri**, mikroskopik veya makroskopik, ağrılı veya ağrısız olabilen ve sık görülen bir belirtidir. Böbrek boyutları büyümüş, hipertansif hastalarda daha sıktır (28,59). Kist duvarının çatlaması hematüriden sorumlu olabileceği gibi, taş, kist içine kanama ve infeksiyon da nedenler arasında sayılabilir (59-61). Hastaların %40-50'si hayatları boyunca en az bir kez atak geçirir ve

erişkin olguların %20'sinde hematürinin değerlendirilmesi sırasında ilk olarak tanı konur. Ataklar 2-7 gün sürer ve yatak istirahati ile geçer. Şiddetli, kolik tarzında ağrı ile birlikte olduğunda taş, pıhtı veya tümöre bağlı obstrüksiyon gibi komplikasyonlar ekarte edilmelidir (60).

Polikistik böbrek hastalarının yaklaşık %20'sinde **böbrek taşları** görülür. Taşların büyük çoğunluğu ürik asit ve/veya kalsiyum oksalat taşlarıdır (19,57,60). Kistlerin çapı ile taş oluşumu arasında direkt bir ilişki yokken kistlerin sayısı ile taş gelişimi arasında ilişki mevcuttur (60). Patogenezden renal anatomideki değişikliğin yol açtığı üriner staz sorumludur. Ayrıca azalmış amonyum atılımı, düşük idrar pH'sı, düşük idrar sitrat konsantrasyonu, hiperoksalüri, hiperkalsiüri ve hiperürisemi de taş oluşumuna katkıda bulunabilir (19,60,62,63).

**Üriner sistem infeksiyonu**, sistit, piyelonefrit, kist infeksiyonu ve perinefrik abse şeklinde olabilir (57). Genel popülasyona benzer şekilde kadınlarda daha sık görülür. En sık etkenler Escherichia coli, Klebsiella, Proteus ve enterobacteriaceae grubu bakterilerdir (60).

**Hipertansiyon**, ODPKBH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (64). Böbrek yetmezliği gelişmemiş erişkinlerin %60'ında, gelişmiş olanların ise %80-90'ında görülür (64-66). Hipertansiyon insidansı, yaş, cinsiyet, böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın derecesi ile ilişkilidir. Erken dönemde ortaya çıkan hipertansiyon hem sol ventrikül hipertrofisine yol açmakta, hem de serebral hemorajiye eğilim yaratmakta, ayrıca böbrek yetmezliği progresyonunda önemli rol oynamaktadır (67-69).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ortaya çıkan hipertansiyon patogenezinde böbrekte yapısal değişiklikler, damar yapısında bozulma ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) önemli rol oynar. İlk olarak 1929 yılında Ritter ve Baehr, polikistik böbrek hastalığındaki hipertansiyon ile vasküler yapısal anormallikler arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (70). Daha sonra Gabow ve arkadaşları, kistlerin basısı sonucu oluşan lokal renal iskeminin RAAS'i uyararak hipertansiyona yol açtığı hipotezini ortaya atmışlardır (71). Chapman ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma ile ODPKBH'da RAAS'in uyarılmasının hipertansiyonun

patogenezinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamışlardır (72). Ayrıca sempatik sinir sisteminin uyarılmasının, böbrek dokusunda kistik epitelde endotelin-1 ekspresyonunda artış, endotelyal nitrik oksit sentetaz aktivitesinin azalması da diğer mekanizmalar arasında yer almaktadır (73-75).

Hipertansiyon, ODPKBH'da böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırır (76). Artmış RAAS aktivitesi sadece hipertansiyona yol açmakla kalmaz aynı zamanda kist büyümesini de hızlandırabilir. Anjiyotensin-II'nin proksimal tubulus epitel hücreleri için büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Kistlerin büyümesi ile yapısal bozukluk giderek artar, hipertansiyonun ciddiyeti artar ve anjiyotensin-II daha da artar. Bu kısır döngü ile kistler daha da büyür (64).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (6). Hipertansiyon, kardiyovasküler ölüm nedenleri için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, hipertansiyonun erken ve etkili tedavisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir.

## **BÖBREK DIŞI BULGULAR**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, diğer organlarda kistlerle ve/veya kistik özellik taşımayan kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumları ile seyreder. Yaş, cinsiyet, gebelik sayısı, kistik böbrek hastalığının yaygınlığı ve böbrek fonksiyonlarda bozulmanın ağırlığı gibi birçok faktör aynı zamanda karaciğerde kistik hastalığın ortaya çıkmasında rol alır. Polikistik karaciğer hastalığı, ODPKBH'nın en sık görülen böbrek dışı tutulumudur (78). Hepatik kistogenezde dışı steroid hormonları önemli rol oynar. Karaciğer kistlerinin sayısı ile gebelik sayısı arasında doğru orantı vardır (2,28). Komplikasyonsuz polikistik karaciğer hastalığı normal serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri ile karakterizedir (28).

Karaciğer dışında pankreas, dalak, akciğer, tiroid, overler, seminal vezikül, testis, mesane, uterus ve araknoidal bölgede kistler bulunabilir (28).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kistik olmayan başlıca gastrointestinal sistem bulgusu kolon divertikülleridir. ODPKBH'da

hem divertiküllerin izlenme sıklığı hem de bunlara bağlı morbidite ile mortalitede artış izlenir. Bu nedenle renal replasman tedavisine başlanan ve özellikle yaşı ilerlemiş hastalarda kolon divertikülleri araştırılmalıdır. Ayrıca tedaviye dirençli aneminin nedeni olabilirler. Divertiküler hastalığı olanlarda karaciğer kistleri ve semptomatik intrakraniyal anevrizmalar daha fazladır (28,67).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında izlenen majör vasküler anomalilerden en önemlisi intrakraniyal sakküler anevrizmalardır. Hastalarda intrakraniyal anevrizma insidansı normal popülasyonun beş katıdır. Genç kadınlarda ve aynı aile bireyleri arasında sık görülür (66). İntrakraniyal anevrizmalarında en sık bulgu subaraknoid kanamadır. Rüptür riski ile böbrek ve böbrek dışı tutulum arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır (65,79). Dinamik BT ve MRI anjiyografi yöntemleri tüm hastalara yapılmaz, ancak aile öyküsü, daha önce anevrizma rüptürü, persistan baş ağrısı olanlar veya hipertansiyon nedeni ile hemodinamik instabilite gelişme riski olan cerrahi girişim uygulanacak hastalar için önerilmektedir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında kardiyovasküler tutulum olarak mitral ve triküspid kapak prolapsusu, mitral, triküspid ve aort yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi görülebilir. Ayrıca aort ve servikosefalik arter diseksiyonları, intrakraniyal arter dolikoektazisi ve koroner arter anevrizmaları da seyrek olarak görülebilir (80). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında sistemik tutulum altta yatan ekstraselüler matriks anomalileri ile açıklanmaktadır. Böylece ODPKBH'nın bir konnektif doku hastalığı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (81,82). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında sözkonusu patogenetik mekanizmalardan birisi kollagen yapısında jeneralize defektir. Hastalarda başta mitral valv prolapsusu olmak üzere kalp kapak hastalıklarının prevalansının artmış olduğunun gösterilmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (82). Bu tip kalp kapak lezyonlarının ODPKBH'da daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar olmakla beraber komplikasyonlarının çeşitliliği ve sıklığı açısından normal popülasyona göre farklılıklar gözlenmemektedir (81,82).

Sol ventrikül hipertrofisi, ODPKBH'da erken kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin artmasının başlıca sorumlusudur (83). Sol ventrikül hipertrofisi, spesifik olarak ODPKBH ile ilişkili olmaktan çok bu hasta grubunda sık görülen hipertansiyona bağlıdır (7,67-69,82). Renin sisteminde aktivasyon ventriküllerde büyümeye yol açabileceği gibi, ekstraselüler matriks defekti de sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine yardımcı olabilir (56,66,72).

## TANI

Uzun yıllar asemptomatik seyredilen bir hastalık olduğundan öncelikle ODPKBH düşünülmesi gereken gruplar akılda tutulmalıdır. Bu grupta; ailesinde ODPKBH olanlar, şüphelendirecek klinik belirti ve bulguları olanlar, başka amaçla yapılan ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tetkik esnasında multipl kistler saptananlar yer alır. Genel tıp etiği dahilinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme teknikleri tanı koymada yardımcı olur.

Aile hikayesi %60 hastada pozitif olsa da geri kalan grupta asemptomatik bireylerin var olabileceği de unutulmamalıdır. Polikistik böbrekler büyük ve düzensiz yüzeylidir. Dikkatli bir fizik muayene ile saptanabilirler. Karın çapı çoğunlukla artmıştır. Beraberinde palpe edilebilen büyük, kistik karaciğer olması tanıyı kolaylaştırır. Hipertansiyon sıklıkla saptanabilir, hatta bazen ilk ve tek bulgu olabilir. Kalp kapak bozukluklarına bağlı oskültasyon bulguları saptanabilir. Üriner sistem infeksiyonları siktir ve bu hastalardan idrar kültürü istenmelidir. Üriner infeksiyon olmadan da piyüri görülebilir (steril piyüri). Çoğu hastada mikroskopik veya makroskopik hematüriye bağlı olarak ağrı yakınması vardır. Hafif derecede proteinüri görülebilir. Konsantrasyon yeteneği erken dönemde azalsa da dilüsyon yeteneği korunur. Böbrek yetersizliği gelişmiş olan hastalarda, diğer nedenlere bağlı kronik böbrek yetersizliği gelişmiş olan hastalara kıyasla anemiye daha az rastlanır. Çünkü bu hastalarda non gradyant kistlerin eritropoietin içerdiği, ayrıca kistlere komşu interstisyumdan fazla miktarda eritropoietin sentezlendiği gösterilmiştir. Bu nedenlerle ODPKH'da serum

eritropoietin düzeyleri 2 kat artmış olarak bulunur. Hatta bazen eritrositoz saptanabilir (65,84).

Tanı için görüntüleme tekniği olarak en sık kullanılan ve tercih edilen yöntem ultrasonografidir. Tipik ultrasonografi bulgusu, parenkime dağılmış sayısız bilateral kistler ve büyümüş böbreklerdir (85). Ultrasonografik tanı kriterlerine göre aile hikayesi pozitif olan 30 yaşın altındaki bir hastada, bir veya iki böbrekte 2 veya daha fazla kistin görülmesi ile ODPKBH tanısı konur. Hastanın yaşı 30-59 arasında ise her iki böbrekte birden, en azından ikişer kistin görülmesi, 60 yaşından büyükse de her iki böbrekte birden, en azından dörder kistin görülmesi gereklidir. Kesin tanısı konulamayan hastalarda eşlik eden karaciğer kistlerinin olması tanıyı kolaylaştırır (18,85).

Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografiye göre daha hassas olmakla birlikte ilk tanı aracı olarak kullanılmaz. Ancak şüpheli ultrasonografi bulguları olanlarda tercih edilir. Ayrıca, hemoraji, taş, abse, karsinom şüphesi durumlarında daha yol göstericidir (28,67,86,87).

Manyetik rezonans görüntüleme, ilerlemiş olgularda bile kistler arasında kalmış olan normal parenkimi gösterebilmesi nedeniyle en duyarlı görüntüleme tekniğidir ancak daha pahalı olması sebebiyle ilk tanı aracı olarak tercih edilmez (88,89).

Genetik analiz, hem pahalı olması, hem tüm aile bireylerinin varlığına ihtiyaç göstermesi hem de sonuçları yorumlayacak uzman gerektirmesi açısından sık kullanılan bir tanı yöntemi değildir. Test yaptırmak isteyen bireylere, böbrek transplantasyonu için potansiyel donörlerin saptanması gerektiğinde, prenatal tanıda gen linkage yöntemi kullanılarak genetik analiz yapılabilir (18,65,90).

Ayırıcı tanıda, çocuklarda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, tuberoskleroz, Von-Hippel-Lindau sendromu, multipl basit kistler, multikistik displastik böbrek düşünölmelidir.

## HASTALIĞIN SEYRİ

Hastaların çoğunda uzun yıllar içinde glomerüler filtrasyon hızında progresif bir azalma gözlenir. Elli yaşına kadar hastaların %25'inde, 60 yaşına kadar ise %50'sinde SDBY tablosu görülür (28,76,91). Böbrek kistleri doğumda mevcut olduğundan SDBY gelişene dek böbrek fonksiyonlarında doğumdan itibaren sabit hızda bozulma, yani glomerüler filtrasyon hızında (GFR) doğrusal bir azalma olması beklenmekle birlikte hastaların çoğunda böbrek fonksiyonları uzun süre sabit seyrederek. Bunu genellikle 40 yaş civarında hızlı bozulma dönemi izler yaklaşık 10 yıl içinde SDBY gelişir (22,91).

Polikistik böbrek hastalığı seyrinde vasküler ve interstisyel patolojiler, glomerüler değişikliklerden daha önemlidir (76,92). Hastalığın progresyonunu etkileyen birçok faktör söz konusudur. PKD1 genini taşıyanlarda serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'yi aşması ortalama 49 yaşında görülürken, PKD2 genini taşıyanlarda bu düzeye 70 yaşında ulaşılmaktadır. Kadınlarda SDBY'e gidiş erkeklerden daha yavaştır. Belirtileri nedeniyle 30 yaşından önce tanı konulan hastalar, ilk hematüri atağı 30 yaşından önce olan ve makroskopik hematüri atakları sık olanlar, 35 yaşından önce hipertansiyon gelişenler, hiperlipidemisi ve düşük HDL düzeyi olanlar, fazla sayıda üriner infeksiyon geçiren erkekler ve 3-4 defadan daha fazla gebe kalan hipertansif kadınlarda SDBY'e gidişin daha hızlı olduğu gözlenmiştir (19,63,65,76,90,92).

## TEDAVİ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının büyük kısmında görülen hipertansiyon böbrek yetersizliğine gidişte önemli bir risk faktörü olduğundan erken dönemde saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Etyolojide RAAS aktivasyonunda artış söz konusu olduğundan etkin bir kan basıncı kontrolü sağlamada ilk tercih angiotensin konverting enzim inhibitörü veya angiotensin reseptör blokeri şeklinde olmalıdır. Bu tedaviler ile ayrıca sol

ventrikül hipertrofisi de engellenebilmekte veya yavaşlatılabilmektedir (7,93,94). Kan basıncı kontrolü sağlamada bu tedavilerle yetersiz kaldığında diğer antihipertansif tedaviler de seçilebilir (7).

Ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak asetaminofen tercih edilmeli, böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilememek için non steroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. İleri derecede büyümüş kistlerin neden olduğu ağrılarda analjeziklerin yetersiz kaldığı durumlarda kistlerin cerrahi olarak dekompresye edilmesi denenebilir de kistlerin yeniden dolacağı unutulmamalıdır. Sıvı birikimini önlemek için, aspirasyon sonrası, kist içine alkol gibi sklerozan bir madde enjekte edilmesi denenebilir (58).

Üriner infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotikler denenir ancak cevap alınamazsa infekte kistten şüphelenilmelidir. Bu durumda penisilin, sefalosporin, aminoglikozid gibi kist içine penetre olamayan antibiyotiklerden kaçınılmalı, bunların yerine kist içinde terapötik düzeylere erişebilen trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin, kloramfenikol, siprofloksasin ve eritromisin gibi lipofilik ajanlar seçilmelidir (18,95).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında nefrolityazis insidansı yüksek olduğundan hastalara günde minimum 2 litre sıvı almaları önerilmelidir. Ancak obstrüksiyon açısından dikkatli olunmalıdır ve gerekirse litotripsi veya nefrostolitotomi denenebilir.

Üriner obstrüksiyon, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan şiddetli kanama, medikal tedaviye yanıt vermeyen renal infeksiyon polikistik böbrek hastalığındaki cerrahi indikasyonlardır.

Son dönem böbrek yetersizliği gelişen ODPKBH'da sürvi diğer nedenlere bağlı SDBY gelişen hastalarla aynıdır, hatta daha iyidir (10,96,97). Sürvinin daha iyi olmasının nedenleri olarak, rezidüel diürezin daha iyi korunması, hipertansiyonun daha hafif olması ve endojen eritropoetin sentezinin korunmasına bağlı olarak aneminin daha hafif olması öne sürülmüştür (96). Yine de SDBY gelişen ODPKBH'da da renal replasman tedavi seçenekleri, diğer SDBY'li hastalarda olduğu gibi hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Kistler nedeni ile böbrekleri ve karaciğeri büyük olan hastalarda periton diyalizi uygun bir seçenek olmayabilir.

Transplantasyon düşünölen hastalarda ise, donör akrabalardan biri olacaksa o kişide de ODPKBH olmadığından emin olunmalıdır. Transplantasyon sonrası sürvi oranı diğer hastalarla benzerdir.

Günümüzde hastalığın SDBY'e gidişini yavaşlatacak yeni tedavi arayışları sürmektedir. Bunlar arasında klinik uygulamada olan statin tedavisi ve deneysel aşamada olan vazopressin V2 reseptör antagonisti, soya proteini, bir metalloproteinaz inhibitörü olan batimastat, taksol, pioglitazon, epidermal büyüme faktörü reseptör blokajı ve pax2 geni azaltılması tedavisi sayılabilir (98).

## İNSÜLİN DİRENCİ

Tüm dünyada en önemli ölüm nedeni olan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişiminde birçok metabolik risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında yer alan visseral obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı gibi birçok organ sistemini etkileyen hastalıklar "Metabolik Sendrom" başlığı altında toplanır. Metabolik sendromun en önemli nedeninin insülin direnci olduğu genel olarak kabul görmektedir (99).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle, dolayısıyla sistemik glukoz uptake'inde azalma ile sonuçlanacaktır (99,100). Periferik insülin direnci, ekzojen veya endojen insüline karşı normal yanıtın bozulduğu ve bunun sonucunda da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için

gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir (99-101).

İnsülin direnci, bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diyabet, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryan disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (100,102-104). Ayrıca insülinin etkisi aynı kişide bile diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne hatta aynı gün içinde bile değişebilir (100).

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz, sinir hücreleri gibi nadir bazı dokular dışında hemen tüm dokularda insülinin yönlendirmesiyle hücre içine girer. Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülüyordu (105-108). Oysa bugün özellikle knock-out fare modelleri ile  $\beta$  hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin yüzeyinde bulunan insülin reseptörü sayesinde dolaşımda bulunan insülin yakalanır. İnsülin reseptörü, birbirine disülfid bağlarıyla bağlı  $2\alpha$ ,  $2\beta$  subünitesinin oluşturduğu tetramer şeklinde olan bir transmembran tirozin kinaz molekülüdür (109,110).  $\alpha$  subünitesi hücre dışında bulunan ve insülinle direkt temasa giren kısımdır.  $\beta$  subünitesi ise hücre dışı transmembran ve hücre içi bölümleri olan daha büyük subünitedir.  $\alpha$  subünitesinin insülinle temasından sonra bu ileti  $\beta$  subünitesine iletilir ve  $\beta$  subünitesinin intraselüler bölümünde yer alan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu İnsülin Reseptör Substrat (IRS) proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda 4 ana protein vardır: IRS-1,2,3 ve 4. IRS-1 ve 2, intraselüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS-1, öncelikle kas ve yağ dokusunda glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken; IRS-2 daha ön planda karaciğer dokusunda glukoz transportundan sorumludur. Henüz etkileri tam anlaşılamamış diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu,  $\beta$  hücresi ve muhtemelen karaciğerde; IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde eksprese edilmiştir (109). IRS proteinlerinin fosforilasyonunu artıran ajanlar, insülin etkisinde negatif düzenleyici rol oynar ve sonuçta insülin direnci gelişimine yol açar (111).

Bir sonraki basamak fosfoinozid-3 kinaz proteininin devreye girmesi ve hücre içi glukoz taşıyıcılarını (glukoz transporter, GLUT) hücre yüzeyine doğru transloke etmesidir. Şu anda bilinen 11 adet GLUT vardır (112-115). Hem yağ dokusunda hemde kas dokusunda major transporter olan GLUT 4 ekspresyonu azalması insülin direncine yol açmaktadır. İn vivo şartlarda insülin ile yönlendirilen glukoz kullanımının %5-20'sinden yağ dokusu, %80'inden ise iskelet kası sorumlu olduğundan iskelet kasındaki GLUT 4 transporterın önemi açıktır. GLUT 2 ise eritrosit, karaciğer glukoz transportundan ve  $\beta$  hücre'lerinde insülin salınmasından sorumludur (183).

İnsülin ve IGF-1'in reseptörlerine uyarı yollarından bir diğeri ise mitojen aktive edici protein kinaz (MAP-kinaz) sistemidir (116).

İnsülin direncinde temel sorun, 1970'li yılların başında insülin direnci varlığında hücre yüzeyindeki reseptör sayısının azalmış olması nedeniyle reseptör düzeyinde gelişen bir defekt olarak algılanmışsa da bu sayı azalmasının neden değil sonuç olduğu anlaşılmıştır. Reseptör yapısındaki defektlere bağlı gelişen insülin direnci sendromları genellikle klinikte kendini daha farklı tablolarla gösterir ve çok nadirdir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci postreseptör düzeydedir (100).

İnsülin direncinde tümör nekroz faktörü-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 IL-6 gibi bazı inflamatuvar sitokinlerin yanında serbest yağ asitleri, leptin, resistin, adiponektin gibi bazı maddelerin de artmış olduğu gösterilmiştir (117). İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz . Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (183).

Genetik olarak metabolik sendroma eğilim gösteren bir bireyde sendromun laboratuvar ve klinik bulgularının belirginleşmesinin en önemli tetikleyicisi, egzersiz azlığı veya fiziksel inaktivite ile gıda alımındaki dengesizlik-düzensizliktir. Egzersiz azlığı, kas kitlesinde azalma kapiler kas dansitesinde azalma ve glukozun intraselüler transportunda azalmaya neden olacaktır. Ayrıca sigara içimi, HDL düzeyini ve lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır (118).

İnsülin direncinin erken dönemlerinde ve metabolik sendromun doğal seyirinde insülin direncinden sonraki basamak insülin konsantrasyonlarında kompensatuvar bir artış olmasıdır. Hiperinsülinemi, insülinin bazı biyolojik etkilerine karşı direnci kompanse edebilmesine karşın, insülin duyarlılığının normal olduğu veya minimal olarak bozulduğu dokularda insülinin etkilerinin aşırı olmasına yol açabilir (99,100,119). Hiperinsülinemik dönemde obezite belirginleşir, engel olunamayan yeme atakları, açlığa tahammülsüzlükler belirir. Geç prandiyal hiperinsülinemi vücut ağırlığında artışa, reseptör down regülasyonuna ve dolayısıyla insülin direncinin daha ağırlaşmasına neden olur (100). Tubuler sodyum reabsorpsiyonu ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinde artış, sempatik sistem aktivasyonu, selüler kalsiyum birikimi, büyüme faktörlerinin stimülasyonu ve endotelin sekresyonunda artış hipertansiyona yol açar. Kan lipid düzeyleri yükselir, özellikle trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğü belirgindir. Düz kas hücrelerinde proliferasyon, lipid plaklarının oluşumunda artış, plak regresyonunda azalma, bağ dokusu sentezinde stimülasyon ve büyüme faktörlerinin stimülasyonu hiperinsülineminin arteriyel sistem üzerindeki olumsuz, ateroskerozu hızlandırıcı etkileridir (100,120). Erken ateroskleroz bulguları sıklıkla akut miyokard infarktüsü ve serebral iskemik atak şeklinde kendini gösterir. Uzun yıllar sonra  $\beta$  hücre yetersizliği başladığında önce tokluk hiperglisemileri ortaya çıkar, bunu hem açlık hem tokluk hiperglisemileri takip eder (100).

Viseral obezite; insülin direnci, dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, koagülasyon anormallikleri ve prematür ateroskleroz için özel güçlü bir risk faktörüdür. Viseral obezitesi olan hastalardaki insülin direnci ve hiperinsülinemi, omental ve paraintestinal bölgedeki mevcut yağın metabolik karakteristiği ile ilişkilidir. Periferik yağ hücreleri ile karşılaştırıldığında viseral yağ, insülinin metabolik etkilerine daha dirençli ve lipolitik hormonlara daha duyarlıdır (121). Sonuçta, portal sisteme serbest yağ asitlerinin salınımındaki artış hepatic trigliserid sentezi için daha çok substrat sağlar ve insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozar. Viseral obezitede oluşan dislipideminin en tipik özellikleri küçük yoğun LDL partiküllerinde artış, HDL kolesterolde azalma ve trigliseridlerde artıştır (119,121). Viseral obezite ile birlikte olan ve koroner

arter hastalığı ile inme riskinin artmasına katkıda bulunan diğer faktörler ise PAI-1, fibrinojen ile CRP düzeylerinde artış, kan viskozitesinde artış ve hipertansiyondur. Bu risk faktörlerinin hepsi kilo kaybı ile azalmaktadır (76).

Bu bağlamda insülin direnci sendromu veya daha yaygın kullanılan adı ile metabolik sendromun tanı kriterleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Metabolik Sendrom Kriterleri**

<b>ATP III (2001) Tanı Kriterleri</b>	<b>IDF (2005) Tanı Kriterleri</b>
<p>* Abdominal obezite (bel çevresi) Erkek &gt;102 cm Kadın &gt;88 cm</p> <p>* Trigliserid <math>\geq</math>150 mg/dl</p> <p>* HDL-kolesterol Erkek &lt;40 mg/dl Kadın &lt;50 mg/dl</p> <p>* Kan basıncı <math>\geq</math>130/85 mmHg</p> <p>* Açlık kan şekeri <math>\geq</math>110mg/dl</p> <p>*3 veya daha fazla kriterin olması tanı koydurur.</p>	<p>*Abdominal obezite (bel çevresi) Erkek &gt;94 cm Kadın &gt;80 cm</p> <p>* Trigliserid <math>\geq</math>150 mg/dl</p> <p>* HDL-kolesterol Erkek &lt;40 mg/dl Kadın &lt;50 mg/dl</p> <p>* Kan basıncı <math>\geq</math>130/85 mmHg</p> <p>* Açlık kan şekeri <math>\geq</math>100mg/dl</p> <p>**Artmış bel çevresine ek olarak diğer kriterlerden 2 tanesinin olması tanı koydurur.</p>

İnsülin direncinin ortaya konulmasında indirekt ve direkt metodlar vardır (99,122):

**İndirekt Metodlar:**

1. Açlık insülin düzeyleri: Normalde açlık plazma insülin düzeyi 20 $\mu$ U/ml'ir. Açlık plazma insülininin 50-70  $\mu$ U/ml olması ciddi insülin direncinin varlığını gösterir.
2. Oral glukoz tolerans testi sonrası insülin düzeyi: Pik insülin düzeyi (OGTT sonrası) 150  $\mu$ U/ml değerinin altındadır. Pik insülinin 350  $\mu$ U/ml'nin üzerinde olması

3. İntravenöz insülin testine yanıt olarak kan glukoz değerindeki düşmenin gösterilmesi

4. İnsülin, glukoz ve c-peptid oranlarına göre insülin direnci:

- İnsülin (p/ml) / glisemi oranı (pm) >22
- Glisemi (mg/dl) / insülin ( $\mu$ U/ml) <6
- İnsülin (pm) / c-peptid (pm) oranı >0.1

#### **Direk Metodlar:**

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu

2. Sık aralıklarla intravenöz glukoz tolerans testi: İnsülin duyarlılığının kantitatif olarak belirlenmesinde standart yöntem

3. Homeostasis Model Assesment-insülin direnci=HOMA-IR: Pratikte öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi ile korelasyonu çok iyi olduğundan kullanılan bir testtir. Şöyle hesaplanır:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık plazma insülini (U/ml)} \times \text{Açlık kan şekeri(mg/dl)}] / 405$$

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık plazma insülini (U/ml)} \times \text{Açlık kan şekeri(mmol/L)}] / 22,5$$

HOMA-IR, normal bireylerde 2.1-2.7 arası değerlerdedir. Glukoz toleransı olanlarda 4.3-5.2, tip 2 diyabetiklerde ise 8.3-9.5 arası normal değer olarak kabul edilir. Bu değerlerin üzeri insülin direnci olarak değerlendirilir (122).

İnsülin direnci ve metabolik sendromun tedavi ilkeleri, erken tanı, öncelikle obeziteyi azaltmaya yönelik olumsuz yaşam alışkanlıklarının değiştirilmesi ve fizik aktivitenin artırılması şeklindedir. Özellikle santral obezitede, bu bölgede yer alan adipositlerde, insülinle yönlendirilen glukoz kullanımı diğer bölgelerde yer alan adipositlere göre 7-8 kat daha azdır. Bu nedenle gerek egzersiz gerekse medikal beslenme tedavisi (karbonhidrat/yağ oranı yüksek olan ve kompleks karbonhidratlardan zengin, doymamış yağların tercih edildiği bir beslenme alışkanlığı), santral obeziteyi azaltmaları sonucu insülin direncinde belirgin bir düşüş sağlarlar (99,100).

İnsülin direncinin medikal tedavisinde biguanidler ve tiazolidinedionlar kullanılır. Biguanidler, hepatik ve daha az oranda da kas düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glukoz utilizasyonunda %20-53 oranında artış sağlarlar. Hepatik glukoneogenezi inhibe etmesi, nonoksidatif glukoz kullanımını

artırması, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltarak ve lipid oksidasyon hızını yavaşlatıp aşırı glukagon salınımını azaltması yoluyla. Periferik insülin direncinin azalması ile birlikte, insülin reseptör sayısı, insülinin reseptöre bağlanma afinitesi, reseptör kinaz aktivitesi, GLUT-4 ekspresyonu ve aktivitesi artar. Tiazolidinedionlar, nükleer reseptör peroksizom proliferatör tarafından etkinleştirilen reseptör- $\gamma$ 'yı (PPAR- $\gamma$ ) etkinleştirerek etki ederler. Biguanidler ve tiazolidinedionlar birlikte kullanıldıklarında insülin direncini azaltma mekanizmaları farklı düzeylerde olduğundan etki additif olabilir (99,100).

Son yıllarda insülin direnci ve insülin ileti yolağı ile ilgili çalışmalar artmış ve artmaya devam edecektir. Böylece yeni tedavi yaklaşımları da geliştirilecektir (örn. IRS proetinlerinin fosforilasyonunu inhibe eden ajanlar). Gelecekte geliştirilmeye çalışılan tedavi yaklaşımları ise, insülin sinyal ileti yolağındaki değişik sinyal ileti proteinlerinin aktivasyonunun ve inhibisyonunun sağlanması şeklinde olacaktır. Bu şekilde patogenezinde insülin direncinin temel rol oynadığı tip 2 diyabet ve obezitenin tedavisine büyük katkı sağlanacağı düşünülmektedir (123). Dr. Joel Habener ve arkadaşları, bağırsaklarımızda mevcut bir grup hücreden salgılanan glukagon-benzeri peptit-1 (GLP-1) isimli hormonu farelere enjekte edip, adacıklardaki kök hücreleri uyararak çoğalmasını sağlamışlardır. Ancak, bu seçenekte otoimmün reaksiyonların önlenmesi ve olası tümör gelişimi gibi konular hala çözümlenmiş değildir (184).

### **ANTROPO-PLIKOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Antropo-plikometri, insan vücut bileşimi (vücut yağ miktarı veya oranı ve vücut yağ dağılımı) hakkında ağırlık, uzunluk, vücut çevreleri ve deri kıvrım kalınlıklarına (DKK) dayanarak fikir edinmeye çalışan bir bilimdir (124). Antropometri, insan vücudunun ebadı, ağırlık, uzunluk, segment uzunlukları, vücut çevreleri ve oranların ölçümleri ile; plikometri ise deri kıvrım kalınlıkları (skinfold thickness, SFT, DKK) ölçümü ile vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır (124,125).

Antropometrik ölçümler iki ayrı özelliği yansıtabilir (124):

a) Vücut yağ miktarını yansıtanlar. Vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), deri kıvrım kalınlıkları, ponderal indeks ve benzerleri gibi.

b) Vücut yağ toplanma özelliğini yansıtanlar: Bel çevresi, kalça çevresi, sagittal bel yüksekliği, femur çevresi, üst kol çevresi, boyun çevresi, bel/kalça çevresi oranı (WHR/BKO), bel çevresi/uzunluk oranı (WHTR), konileşme indeksi (conicity index,Ci), viseral yağ indeksi (visceral fat index, VFI) ve benzerleri gibi.

Antropo-plikometrik ölçümler şu şekilde gruplandırılabilir (124):

- Ağırlık-uzunluk parametreleri,
- Vücut çevresi ölçümleri,
- Vücut çevresi oranları,
- Vücut bileşimi indeksleri,
- Vücut segmentleri uzunluğu (kemik uzunlukları),
- Plikometrik ölçümler.

**1.Ağırlık-Uzunluk Parametreleri:** Vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan basit antropometrik yöntemlerdir. Klinikte ve alan çalışmalarında vücut kompozisyon belirlenmesi amacıyla en çok kullanılan yöntem boy ve ağırlık ölçümleridir. Her yerde uygulanabilir, masrafsız yöntemlerdir. Sarf malzemesi gerektirmez (124) .

Ağırlık ölçümlerinde birey çıplak ayakla ve oda giysileri içinde tartı aletine çıkar. Alan çalışmalarında genel olarak hastalar oda giysisi içinde ve ayakkabısız olarak tartılmaktadır. Ağırlık ölçümü standart klinik baskülleri veya dijital aletler ile gerçekleştirilmektedir. Alan çalışmalarında daha az güvenilir olan banyo baskülleri de kullanılabilir. Ağırlık, genellikle en yakın 100 gr olarak belirtilir (124) .

Uzunluk veya boy, genellikle basküle bitişik bir stadiyometre aracılığıyla ölçülmektedir. Hasta çıplak ayakla topuk, gluteus ve sırtını stadiyometreye dayar. Hastanın başı mastoid süreçlerinden tutularak yukarıya doğru gerilir. Bu şekilde eksternal meatus ile orbita alt kenarını birleştiren hattın ("Frankfurt planı") yere paralel olması sağlanır (124,126) .

**Ağırlık ve uzunluk ölçümlerinden hareketle çeşitli hesaplamalar yapılabilir:**

**a) İdeal vücut ağırlığı:** (iVA, ideal body weight, IBW). Çeşitli şekillerde hesaplanabilmektedir.

**b) Relatif ağırlık:** (Relative weight, Metropolitan relative weight, MRW) Bunun için önce Metropolitan tablolarından hastanın ideal ağırlığını yüzde kaç aştığı bulunur. Arkasından, ölçülen ağırlığın ideal veya istenir ağırlığa bölünmesi ile relatif ağırlık hesaplanır. Relatif ağırlığın % 110 bulunması, fazla kilolu, % 120 bulunması ise obez olarak tanımlanmaktadır (127,128). Relatif ağırlığın % 120 bulunması 27 kg/m<sup>2</sup> VKİ bulgusuna uygunluk göstermektedir (124).

**c) Ponderal indeks:** (Somatik indeks, Rohrer indeksi). Genellikle çocuklarda kullanılan bir indekstir. Boy (inç)/ (ağırlık)<sup>1/3</sup> (pound) formülü ile hesaplanır. 12' nin altındaki değerler obez olarak kabul edilmektedir (124).

**d) Vücut Kitle indeksi(VKİ):** Quetelet indeksi (body mass index, BMI) Büyük istatistikçi, astronom, epidemiyolojist ve antropometrist Belçika Antwerp'li Lambert Adolphe Jacques Quetelet tarafından 1835'te tarif edilen bu indeks bir asırdan fazla bir süredir vücut kompozisyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (125,129). Boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanan bir parametredir. Ağırlık / boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplanır. Quetelet formülü olarak bilinen bu indeks Keys (N5) tarafından vücut kitle indeksi (VKİ) olarak isimlendirilmiştir. Genel olarak VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> nin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (124,130,131).

İdeal ağırlığın % 120 si kabaca 27 kg/m<sup>2</sup> VKİ' ne eşdeğerdir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından VKİ 27 kg/m<sup>2</sup>' nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir (132,133).

VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarı ile ilişki göstermektedir (130,134). Aralarındaki korelasyon kat sayısı 0.7-0.8 arasında değişmektedir (135). Ayrıca densitometri ile ölçülen total vücut yağ miktarı ile yakın bir ilişki göstermektedir (136). VKİ, kişinin ağırlık fazlalığı bulunduğunu

yansıtan bir parametredir. Aşırı adale kitlesi bulunan kişilerde de (örneğin sporcularda) yüksek VKİ değerleri gözlenebilmektedir (137).

**e) Cole indeksi:** Bulunan VKİ değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre ideal VKİ düzeylerine bölünmesiyle elde edilir.

**t) Benn indeksi:** Benn (138), vücut kitle indeksi hesaplanmasında ağırlık / boy<sup>n</sup> formülünü ileri sürmüştür, n değeri her populasyon ve cins için ayrıca hesaplanmalıdır. Ağırlık ile ilgili indekslerin tümü objenin boyundan az çok etkilenmektedir. Bu nedenle kısa boylu kişiler daha obez olarak saptanmaktadır (124,134,139).

**2) Vücut Çevresi Ölçümleri :** Çeşitli vücut çevresi ölçümleri kullanılmaktadır. Tercihen 0,6 cm eninde esnemeyen, yaylı, fakat bükülebilen, fiberglas veya çelik mezura ile ölçüm yapılması tercih edilmektedir.

**a) Bel çevresi (Waist Circumference, WC):** Bel çevresi ölçümlerine columna vertebralis dışında önemli kemikler ve büyük kaslar girmez. Vücut yağ dağılımı hakkında fikir verebilen antropometrik parametrelerden biridir (130).

Bel çevresi total yağ miktarından daha çok vücut yağ dağılımı ile ilgili bilgiler vermektedir (140). Bel çevresi çeşitli yerlerden ölçülebilir (140,141): gövdenin (sonuncu kosta kenarı ile krista iliyaka arasındaki mesafenin) en geniş yeri , gövdenin en dar yeri, sonuncu kosta ile krista iliyaka arasındaki mesafenin ortası, umbilikus düzeyi , ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin ortası, ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar yeri, ksifoid processus ile umbilikus arasındaki mesafenin 1/3 üst kısmı, sonuncu kaburga hizası ve doğal bel kıvrımı gibi. Bu sonuncu hasta yana eğildiği zaman bel kıvrımlarının belirdiği düzey olarak kabul edilmektedir.

Bel çevresi, vücut ağırlığının aksine, boy uzunluğu ve yaştan fazla etkilenmemektedir (142). Bel çevresi, bilgisayarlı tomografi (BT) ile hesaplanan batin içi yağ hacmi ile yakın bir ilişki göstermektedir (143).

Erkeklerde >90 cm olan bel çevresi ateroskleroz, koroner arter hastalığı, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus gelişimi açısından riskli,>102 cm olması

yüksek riskli, kadınlarda ise >80 cm olması riskli, >88 cm olması ise yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (144).

**b) Kalça çevresi:** Daha çok bel/kalça çevresi oranı gibi abdominal yağ miktarı hakkında fikir sağlayan parametrelerde kullanılmaktadır. Bacaklar birbirinden 20-30 cm kadar ayırırken trokanterler üzerinde horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçülür. Kalça çevresi ölçümleri de çeşitli yerlerden yapılabilmektedir: iliyak krista düzeyi, trokanter majoris üzerinde ve önde sinfiz pubis arkada gluteuslar üzerinden geçen maksimum çap (145).

**c) Boyun çevresi:** (neck circumference) Boyun kökü üzerinde, larengal çıkıntının altında ölçülmektedir. Uyku-apne sendromu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

**d) Kol çevresi:** Üst kol çevresi, sağ kolda kol aşağı sarkık durumda iken akromion ucu ile olecranon çıkıntısı arasındaki mesafenin tam ortasından en yakın milimetre olarak ölçülür. Üst kol parametrelerinin tek deri kıvrım kalınlığı ölçümüne göre total vücut yağı ile daha iyi bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (146).

### 3) Vücut Çevresi Oranları:

#### Bel çevresi ile ilgili olanlar:

**a)Bel çevresi/kalça çevresi oranı** (bel / kalça oranı, BKO, waist / hip ratio, WHR). 1980' lerin başında Wisconsin (ABD) (147) ve Gothenburg (İsveç) (148) grupları vücut yağ dağılımının belirlenmesinde bel/kalça çevresi oranını (BKO) ileri sürmüşler ve bunun üst vücut obezitesini alt vücut obezitesinden ayırt etmede bel çevresi/uzunluk oranı kadar değerli olduğunu göstermişlerdir. Bel / kalça çevresi oranında payda bulunan bel çevresi değeri santral yağ toplanmasını yansıtmaktadır. Kalça çevresi ise paydada yer almaktadır. Vücut ebadını veya cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtarak yağ dağılımı ilişkisini kuvvetlendirir (130).

Çalışmacılar BKO ile batın içinde yağ toplanması yani abdominal obezitenin hem erkek hem de kadınlarda obeziteden bağımsız bir faktör olarak dislipidemi (130,131,133), insülin direnci (150), diabetes mellitus (131), hipertansiyon ve ateroskleroz (131) riskini arttıran bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bel / kalça çevresi oranı kesme noktası olarak kadın hastalarda 0.80, erkek hastalarda ise 0.90 oranı kabul edilmektedir (131,130). Android ve jinoid obezite ayırımını sağlar. Mortalite ve morbidite göstergesi olması avantajını, oran olması dezavantajını oluşturmaktadır.

**b) Konileşme indeksi** (conicity index, CI). Konileşme indeksi ilk kez Rudolfo Valdez (151), tarafından 1991 yılında ileri sürülmüştür. Bu parametre santral obezite varlığında vücut biçiminin silindirik bir şekilden ters çift koni şekline gelmesini yansıtan bir matematik modele dayanmaktadır .

Konikleşme indeksi,  $CI = \text{bel çevresi (m)} / \sqrt{(0.109) \times (\text{ağırlık} \times \text{boy})}$  formülü ile hesaplanmaktadır. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişki göstermektedir (152).

**c) Viseral yağ indeksi** (visceral fat index, VFI). Anastassios Mortoglou ve ark. (124), umbilikus düzeyinde periton kavitesi yüzeyinin batin çapına bölünmesine dayanan bir indeks tarif etmişlerdir. Bu indeks kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda yüksek bulunmaktadır. Viseral yağ indeksi aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır.

$$VFI = 19.719 \times (0.159 \times \text{bel çevresi} - 0.05 \times \text{suprilyak DKK})^2 / \text{bel çevresi}$$

**4) Vücut bileşimi indeksleri** (Vücut yağ parametreleri) Çeşitli yazarlar bazı antropometrik parametreleri kullanarak vücut yağ miktarını belirleyen parametreleri ileri sürmüşlerdir.

#### **5) Plikometrik Yöntemler**

**a) Deri kıvrım kalınlığı ölçümü (DKK).** İlk deri kıvrım pergelinin 1890 yılında Richer tarafından uygulandığı ve 1910 yılında Oeder'in ilk kez umbilikus kıvrım ölçümlerini obezite tanısında kullandığı söylenmektedir (126,153).

Deri kıvrımı kalınlığını ölçmek için özel pergeller mevcuttur. Bunlardan Lange tipi A.B.D' de, Harpenden ve Holtain tipi ise İngiltere' de yaygın kullanılmaktadır. Diğerleri ise McGaw, John Bull, Lafayette ve Eiyoken (Japonya) pergelleridir. Bazılarının dijital modelleri de bulunmaktadır. Böyle tipler, kendiliğinden çeşitli hesaplar da yapabilmektedir (126). Bu pergelleri standardize etmek için şu kural uygulanır (135): Pergel deri kıvrımını

kıstırdığı zaman uçları deri kıvrımı üzerine  $\text{mm}^2$  'e 10 gr basınç yapmalı ve pergel uçlarının deri kıvrımına temas yüzeyi  $20\text{-}40 \text{ mm}^2$  olmalıdır.

Deri kıvrım kalınlığını ölçmek için hekim, baş parmağı ile işaret parmağı arasında deri kıvrımını, deri ve deri altı yağ dokusu ile birlikte kaldırarak alttaki adaleden uzaklaştırmalı ve pergel uçlarının uygulanacağı yerde deri ve deri altı yağ dokusu altındaki kaslardan uzaklaşmış olmalıdır. Pergel, hekimin parmaklarından 1 cm kadar uzağa konduktan sonra parmaklar o bölgeden uzaklaştırılır. Pergelin uçları tarafından yaratılan  $10 \text{ g/mm}^2$  'lik basınç dokuları sıkıştırdığından kadradaki değer birkaç saniye sonra azalır ve bundan sonra kadradaki değer okunur. Her bölgede çift ölçüm yapılması sonuçların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini düzeltir. Nispeten sert cilt altı dokusu bulunan hastalarda ölçüm kolaydır. Buna karşılık, çok sert veya çok gevşek cilt altı dokusu bulunan hastalarda geçerli bir değer elde etmek güç olabilir. Ölçülen deri kıvrımı iki deri ve deri altı tabakadan oluştuğundan çift katlı bir ölçüm yapılmaktadır. Bu nedenle, DKK ölçümlerinin değerini ve tekrarlanabilirliğini etkileyen herhangi bir faktör, beklenen vücut bileşim değerlerindeki hata payını oldukça arttırmış olmaktadır (154).

Deri kıvrım kalınlığı, ölçümünün doğruluğu, kesinliği (precision), ölçüm yerine ve ölçüm yapan hekimin tecrübesine bağlıdır. Uygun bir ölçümde genel olarak kolayca % 5 civarında bir doğruluk sağlanabilir (127). Ölçüm hataları yüksek ( $> 15 \text{ mm}$ ) ve düşük ( $< 5 \text{ mm}$ ) DKK değerlerinde artış göstermektedir (153).

Deri kıvrım kalınlığı, vücudun çeşitli yerlerinde ölçülebilir: supskapular, suprailiak, umbilikal, triseps, biceps ve midaksiller gibi (154). Bununla birlikte, alan çalışmalarında genel olarak bireyin fazla soyunmasına gerek kalmayan bölgeler ve vücudun sağ tarafı tercih edilmektedir (126). Biceps DKK, kabaca üst kolun yan mesafesinde (akromion ile olekranon çıkıntıları arasındaki orta nokta) ve biceps kası kabarıklığı veya kubital fossanın ortasının üzerinde vertikal; triseps DKK, triseps kası üzerinde biceps ölçümünün posteriorunda veya kol arkasında ulnanın olekranon ve skapulanın akromion çıkıntıları üzerinde vertikal; suprailyak DKK, midaksiller hat üzerinde ve krista iliakanın hemen üstünde diagonal veya deri kıvrımının doğal gidişini takip eden ve

diyagonal seyreden uzun aks boyunca; midaksiller DKK, midaksiller hat üzerinde; umbilikal DKK, umbilikusun 2-3 cm yanında horizontal; supskapular DKK, skapulanın alt ucu üzerinde derinin doğal biçimine uygun bir şekilde diagonal veya skapulanın en alt ucunun bir cm altında ve deri kıvrımının uzun aksı 45° açı ile aşağı ve sağ tarafa yönelecek şekilde; femur DKK, femurun iç yüzünde ve maksimal femur genişliğinin üzerinde yapılmaktadır (126,145,155). Bunların dışında çeşitli yazarlar tarafından değişik DKK ölçümleri de uygulanmaktadır.

Bazı hastalarda bilhassa abdominal lokalizasyon başta olmak üzere deri kıvrım kalınlığını ölçmek problemlili olabilir. Diğer bazı hastalarda ise cilt kalınlığı pergelin skalasını aşabilir ve cilt kalınlığını ölçmek olanaksız olabilir (141).

Deri kıvrım kalınlığını hızlı, ucuz ve kansız bir yöntem olmasına rağmen ölçüm işi değişkenlik katsayısının yüksekliği, doku elastikiyet değişikliği gibi faktörler, cins ve yaştan etkilenmesi bu tekniğin doğruluğunu zorlamaktadır.

**b)Vücut yağ miktarı belirlenmesinde tek deri kıvrım kalınlığı ölçümü.** Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü. Hastanın obez olup olmadığını belirlemek için bulunan deri kıvrım kalınlığı değeri standart yaş, boy ve cinsine göre düzenlenmiş tablolar ile kıyaslanır. Triseps deri kıvrım kalınlığı erkeklerde 23 mm, kadınlarda ise 30 mm den fazla olması obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (155).

**c)Vücut yağ miktarı belirlenmesinde multipl deri kıvrım kalınlığı ölçümü.** Çeşitli vücut bölgelerinde deri kıvrım kalınlığı ölçülerek vücut dansitesi ve vücut yağının hesaplanmasında bazı formüller kullanılabilir .

1) A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) nihai raporunda triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı toplamının erkeklerde 38 mm, kadınlarda ise 52 mm' den fazla olması obezite bulgusu olarak kabul edilmiştir. Triseps ve subskapular DKK toplamının NHANES III ( Third National Health and Nutrition) çalışmalarındaki 85. sentilin üzerinde olması da obezite kriteri olarak ileri sürülmüştür (156).

2) Dört deri kıvrım kalınlığı toplamı. Vücut yağ oranını hesaplamak için triseps ve biceps gibi iki periferik ve subskapula ve suprailiyak gibi iki santral yağ toplanması göstergesi olan dört deri kıvrım kalınlığını ölçümü yapılmaktadır (skinsum). Durnin ve Womersley (157), triseps, biceps, subskapula ve suprailiyak bölgelerdeki dört DKK toplamının logaritması, yaş ve cinsiyet faktörlerine dayalı bir formül tarif etmişlerdir. Bunların toplamından, cinsiyet ve hasta yaşına göre düzenlenmiş cetvellere bakılarak vücut yoğunluğu bulunabilir . Bu formüllere göre bulunan değer Siri denkleminde konarak total vücut yağ yüzdesi hesaplanır. Siri denklemi vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan bir denklemdir. Bu denklem ile vücut yoğunluğundan vücudun yağ oranı hesaplanmaktadır:

$$\text{Total Vücut Yağ Yüzdesi} = (4.95 / \text{yoğunluk} - 4.50) \times 100 \text{ siri (158).}$$

Bu formülle bulunan değer vücut ağırlığı ile çarpılırsa total vücut yağ miktarı "kg" cinsinden hesaplanmış olur.

Vücut yağ oranı hesaplanmasında ayrıca USG, BT ve MR teknikleride kullanılabilir. Ticari USG cihazları görüntüyü doku şeklini yansıtan görüntüler şeklinde (B-scan mode) veya doku yoğunluğundaki değişimleri derinlik çizgileri şeklinde (A-scan mode) gösterir. Yağ dokusu kalınlığı ölçümü A-mode görüntüler ile yapılır. İnsanlarda derialtı yağ dokusunun kalınlığının ölçülmesinde USG değerli sonuçlar vermektedir (127). Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin değerlendirilmesinde yararlıdır (185). Bilgisayarlı tomografide yağ dokusu organ ve adaleden daha farklı bir görüntü vermektedir. Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir (141,175).

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen, aile hikayesi, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile kesin tanısı konmuş olan 36'sı kadın (%56.25), 28'i erkek (%43.75) toplam 64 otozomal dominant polikistik böbrek hastası alındı. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri Tablo 3 ve 4'de gösterilmiştir.

### Tablo 3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

\* Aile hikayesi, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile kesin kanıtlanmış ODPKBH olanlar

\* Bilgilendirilmiş onay formunu imzalayanlar

### Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

\* ODPKBH tanısı olup renal replasman tedavisi alanlar ile kreatinin klirensi <15 ml/dk olanlar

\* Gebe olanlar

\* <15 yaş, >80 yaş

\* Kronik karaciğer veya akciğer hastalığı olanlar

\* Malignitesi olanlar

\* Bilinen beslenme problemi olanlar

\* Hipertiroidisi olanlar

### Hasta Değerlendirmesi

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanı kriteri olarak, aile bireylerinde ODPKBH olan hastalarda ultrasonografik olarak Ravine kriterleri kullanıldı. Aile hikayesi olmayanlarda Ravine kriterlerine ek olarak, eşlik eden karaciğer, pankreas kisti, intrakraniyal anevrizma varlığı veya böbrek yetersizliği olması kabul edildi.

Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Kan örnekleri alındı ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Çalışma boyunca hastalara her zamanki beslenme alışkanlıkları ve fizik aktivitelerine devam etmeleri, aşırı fizik aktiviteden kaçınmaları önerildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş hasta onay formu imzalatıldı.

### **Biyokimya Tetkikleri**

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası oturur vaziyette venöz kan örnekleri seperatörlü antikoagülansız tüplere alındı. Kreatinin, glukoz, HbA1C, insülin ölçümleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Kreatinin ölçümü, Roche P modülünde geliştirilmiş Saffe metoduyla kinetik olarak;

Glukoz ölçümü, Roche P modülünde glukoz oksidaz metoduyla;

HbA1C ölçümü, TOSOH G7 cihazında iyon değiştirici kromatografi yöntemiyle;

İnsülin, Immulite 2500 cihazında immun kemilüminesan yöntemiyle;

İnsülin direncini saptayabilmek için HOMA formülü kullanıldı.

$HOMA-IR = [Açlık plazma insülini (U/ml) \times Açlık kan şekeri(mg/dl)] / 405$

Kreatinin klirensi için, tüm hastalara sabah 08.00'den ertesi gün 08.00'e kadar uygun koşullarda 24 saatlik idrar toplatıldı ve toplam idrar volümleri ölçüldü. İdrarda kreatinin, serum kreatinini ile aynı teknikle ölçüldü ve aşağıda gösterilen formül ile kreatinin klirensi hesaplandı.

$Kreatinin klirensi (ml/dk) = (\text{İdrar kreatinini} / \text{Serum kreatinini}) \times (\text{İdrar volümü} / 1440)$

Tüm hastaların kreatinin klirensleri serum ve idrar kreatinini hesaplandıktan sonra formülize edilerek hesaplandı. Hastalar bu kreatinin klirenslerine göre 4 gruba ayrıldı (Grup 1:  $\geq 90$  ml/dk, Grup 2: 60-89 ml/dk, Grup 3: 30-59 ml/dk, Grup 4: 15-29 ml/dk).

### **Antropo-plikometrik Ölçümler**

Hastaların kiloları çıplak ayakla, oda giysileri içinde, 12 saatlik açlık sonrasında NAN Tartı aleti ile kilogram (kg) cinsinden ölçüldü. NAN Tartı aletinin stadiyometresi ile boyları metre (m) cinsinden ölçülerek kaydedildi.  $Ağırlık / boy^2 (kg/m^2)$  formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Hastaların vücut çevresi ölçümleri, 0.6 cm eninde, esnemeyen ancak bükülebilen fiberglas bir mezura ile cm cinsinden ölçülmüştür. Bu ölçümler yapılırken izlenen yollar aşağıda belirtilmiştir.

Boyun çevresi, boyun kökü üzerinde larengal çıkıntının altından,  
Kol çevresi nondominant koldan humerusun akromiyon noktası ile olekranon çıkıntısı arasının orta noktasından horizontal pozisyonda,

Bel çevresi, ksifoid çıkıntı ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar yerinden horizontal pozisyonda,

Kalça çevresi, bacaklar birbirinden 20-30 cm ayırık iken trokanterler üzerinden horizontal pozisyonda en geniş çap olarak ölçüldü.

Ayrıca ölçülen bel çevresi ve kalça çevresi değerleri birbirine bölünerek bel/kalça oranı değeri elde edildi.

Deri kıvrımı kalınlığı ölçümü, triseps, biceps, subskapular, umbilikal ve suprailiyak bölgelerden Holtain T/W Skinfold Caliper kullanılarak yapıldı. Deri kıvrım kalınlığını ölçmek için baş parmak ile işaret parmak arasında deri kıvrımı, deri ve deri altı yağ doku ile birlikte kaldırılarak kas dokudan uzaklaştırıldı ve kaliper aletinin uçları arasında fazla basınç uygulanmadan sıkıştırılarak aletin kadranındaki değer okundu ve kaydedildi.

Biceps deri kıvrım kalınlığı için, kabaca üst kolun yan mesafesinde (akromiyon ile olekranon çıkıntısı arasındaki orta nokta) ve biceps kası kabarıklığı üzerinde vertikal,

Triseps deri kıvrım kalınlığı için, triseps kası üzerinde vertikal,

Subskapular deri kıvrım kalınlığı için, skapulanın alt ucu üzerinde derinin doğal biçimine uygun bir şekilde diagonal,

Umbilikal deri kıvrım kalınlığı için, umbilikusun 2-3 cm yanında horizontal,

Suprailiyak deri kıvrım kalınlığı için midaksiller hat üzerinde ve krista iliakanın hemen üzerinde diagonal şekilde mm cinsinden ölçümler yapıldı.

### **Total Vücut Yağ Yüzdesi**

Durnin-Womersley formülleri ile triseps, biceps, subskapular, suprailiyak DKK kullanılarak vücut yoğunluğu hesaplandı. Bu vücut yoğunluğu Siri denklemi kullanılarak total vücut yağ yüzdesi hesaplandı.

### **Durnin-Womersley Formülleri**

Erkek=1,1610-(0,0632x(LOG10(triseps+biceps+subskapular+suprailiyakDKK)))

Kadın=1,1581- (0,0720x(LOG10 (triseps+biceps+subskapular+suprailiyakDKK)))

Total Vücut Yağ Yüzdesi =  $(4.95 / \text{yoğunluk} - 4.50) \times 100$  Siri

### **İstatistiki Değerlendirme**

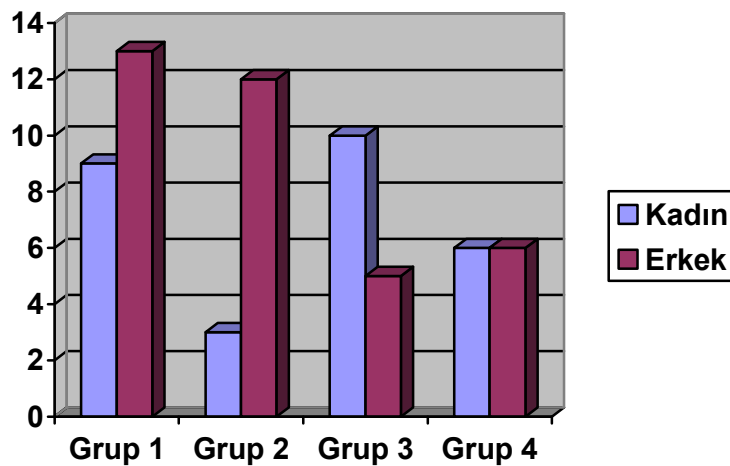
Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük ve en küçük değerler hesaplandı. Böbrek yetersizliği indeksine göre 4'e ayrılan gruplar kendi aralarında HOMA, insülin, glukoz, HbA1C, VKİ, kilo, kol çevresi, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, triseps DKK, biceps DKK, umbilikal DKK, suprailiyak DKK, subskapular DKK, total vücut yağ yüzdesi ile karşılaştırılması için ANOVA kullanıldı. Grupların kendi aralarında HOMA, insülin, glukoz, HbA1C değerleri ile ikili karşılaştırılması için (grup1-grup2; grup1-grup3; grup1-grup4; grup2-grup3; grup2-grup4; grup3-grup4) nonparametrik bir test olarak Mann-Whitney U kullanıldı. Gruplar karşılaştırılmadan önce 4 grup için anlamlılık düzeyi (p) Bonferroni düzeltmesi uygulanarak 0,0125 seçildi. Hastalar VKİ' ne göre 25 altı ve 25 üstü olarak ikiye ayrılıp, HOMA ile karşılaştırılması için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. HOMA ile antropo-plikometrik ölçümler (VKİ, kilo, kol çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, triseps, biceps, umbilikal, suprailiyak, subskapular DKK) ve total vücut yağ yüzdesi arasındaki korelasyonu irdelemek için Spearman's korelasyon analizi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları  $47.3 \pm 15.53$  ve 36'sı kadın (% 56.25), 28'i erkek (% 43.75) olan toplam 64 ODPKBH alındı.

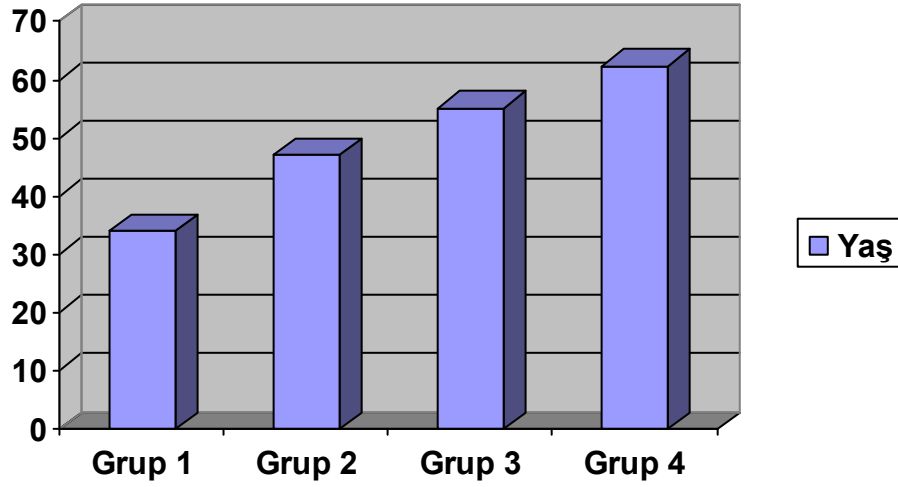
Glomerüler filtrasyon hızlarına (GFR) göre,  $>90$  ml/dk olanlar Grup 1, 60-89 ml/dk arasında olanlar Grup 2, 30-59 ml/dk arasında olanlar Grup 3 ve 15-29 ml/dk arasında olanlar Grup 4 olarak ayrıldı.

Hasta grupları cinsiyet yönünden karşılaştırıldı. Grup 1'dekilerin 9'u (% 40.9 ) kadın, 13'ü erkek (% 59), Grup 2'dekilerin 3'ü kadın (% 20), 12'si erkek (% 80), Grup 3'tekilerin 10'u kadın (% 66.6), 5'i erkek (% 33.3), Grup 4'tekilerin 6'sı kadın (% 50), 6'sı erkekti (% 50). Cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Grupların cinsiyet dağılımı**

Dört grubun yaş ortalamaları ise Şekil 2'de şematize edilmiştir. Burada da görüldüğü üzere GFR'nin düşük olduğu grupta yaş ortalaması en yüksektir.



**Şekil 2. Grupların yaş dağılımı**

GFR değerinin ortalaması Grup 1 için  $118,43 \pm 19,97$  ml/dk; Grup 2 için  $78,50 \pm 8,24$  ml/dk; Grup 3 için  $40,86 \pm 8,23$  ml/dk; Grup 4 için  $20,13 \pm 5,06$  ml/dk olarak hesaplandı.

Hastalarda bakılan açlık glukoz değerinin ortalaması Grup 1 için  $91,81 \pm 8,89$  mg/dl; Grup 2 için  $96,26 \pm 13,86$  mg/dl; Grup 3 için  $94,86 \pm 14,35$  mg/dl; Grup 4 için  $94,83 \pm 12,11$  mg/dl olarak hesaplandı,

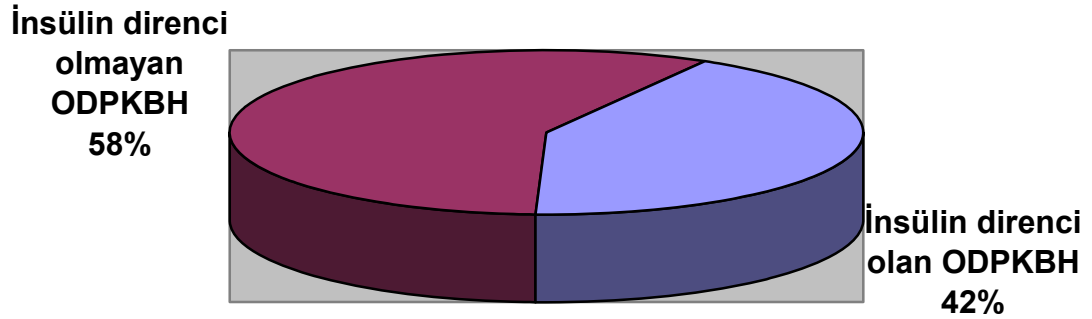
Açlık insülin değerinin ortalaması Grup 1 için  $9,79 \pm 5,12$  uIU/ml; Grup 2 için  $14,08 \pm 14,98$  uIU/ml; Grup 3 için  $11,85 \pm 6,61$  uIU/ml; Grup 4 için  $11,73 \pm 3,67$  uIU/ml idi.

HOMA değerinin ortalaması Grup 1 için  $2,26 \pm 1,33$ ; Grup 2 için  $3,68 \pm 4,58$ ; Grup 3 için  $2,83 \pm 1,81$ ; Grup 4 için  $2,77 \pm 1,07$  olarak hesaplandı.

HbA1C değerinin ortalaması Grup 1 için  $\% 5,39 \pm 0,44$ ; Grup 2 için  $\% 5,44 \pm 0,57$ ; Grup 3 için  $\% 5,66 \pm 0,53$ ; Grup 4 için  $\% 5,45 \pm 0,44$  olarak hesaplandı .

Çalışmaya katılan tüm ODPKB hastaları göz önüne alındığında ortalama glukoz değeri  $94,14 \pm 11,98$  mg/dl; insülin değeri  $11,64 \pm 8,56$  uIU/ml; HOMA değeri  $2,82 \pm 2,54$ ; HbA1C değeri  $\% 5,47 \pm 0,49$ ; GFR değeri ise  $72,46 \pm 40,91$  ml/dk olarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan tüm ODPKBH göz önüne alındığında 64 hastanın 27'sinde (%42.18) insülin direnci olduğu saptandı(Şekil 3).



**Şekil 3. ODPKBH' da insülin direnci oranı**

Dört grup ANOVA testi ile kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında HbA1C, HOMA, insülin, glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (HbA1c için  $p=0,431$ ; HOMA için  $p=0,439$ ; insülin için  $p=0,532$ ; glukoz için  $p=0,717$ ).

Gruplar Mann-Whitney U testi ile ikili olarak karşılaştırıldığında ise HbA1C, HOMA, insülin, glukoz değerleri açısından grup 1 ile 2, grup 1 ile 3, grup 1 ile 4, grup 2 ile 3, grup 2 ile 4 ve grup 3 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında glukoz  $P=0,593$ ; HbA1C  $P=0,112$ ; insülin  $P=0,453$ ; HOMA  $P=0,435$  saptandı.

Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında glukoz  $P=0,435$ ; HbA1C  $P=0,915$ ; insülin  $P=0,593$ ; HOMA  $P=0,531$  saptandı.

Grup 1 ile Grup 4 karşılaştırıldığında glukoz  $P=0,511$ ; HbA1C  $P=0,709$ ; insülin  $P=0,118$ ; HOMA  $P=0,118$  saptandı.

Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında glukoz  $P=0,775$ ; HbA1C  $P=0,148$ ; insülin  $P=0,744$ ; HOMA  $P=0,806$  saptandı.

Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında glukoz  $P=0,905$ ; HbA1C  $P=0,323$ ; insülin  $P=0,905$ ; HOMA  $P=0,905$  saptandı.

Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında glukoz P=0,829; HbA1C P=0,581; insülin P=0,200; HOMA P=0,300 olarak hesaplandı. Bu karşılaştırmaya ait p değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5. Gruplar arası ikili karşılaştırma (Mann Whitney U testine göre)**

	<b>Açlık Glukoz</b>	<b>HbA1C</b>	<b>Açlık İnsülin</b>	<b>HOMA</b>
<b>Grup 1-2</b>	P=0,593	P=0,112	P=0,453	P=0,435
<b>Grup 1-3</b>	P=0,435	P=0,915	P=0,593	P=0,531
<b>Grup 1-4</b>	P=0,511	P=0,709	P=0,118	P=0,118
<b>Grup 2-3</b>	P=0,775	P=0,148	P=0,744	P=0,806
<b>Grup 2-4</b>	P=0,905	P=0,323	P=0,905	P=0,905
<b>Grup 3-4</b>	P=0,829	P=0,581	P=0,200	P=0,300

Dört grup antropo-polikometrik ölçümler (kilo, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kol çevresi, boyun çevresi, biceps DKK, triceps DKK, umbilikal DKK, suprailiak DKK, subskapular DKK) ve total vücut yağ yüzdesi ile kendi aralarında ANOVA testi ile karşılaştırıldığında kilo (p=0,504), boy (p=0,349), VKİ (p=0,526), bel çevresi (p=0,363), kalça çevresi (p=0,118), bel/kalça oranı (p=0,013), kol çevresi (p=0,210), boyun çevresi (p=0,095), biceps DKK (p=0,133), triceps DKK (p=0,202), umbilikal DKK (p=0,013) suprailiak DKK (p=0,177), subskapular DKK (p=0,230), total vücut yağ yüzdesi (p=0,06) ile anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar karşılaştırılmadan önce 4 grup için anlamlılık düzeyi (p) Bonferroni düzeltmesi uygulanarak 0,0125 seçildi.

Hastaların antropo-polikometrik ölçümlerine ait verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Grupların antropo-plikometrik ölçüm verileri**

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>Grup 3</i>	<i>Grup 4</i>
<b>VKİ ( kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,45±5,14	28,56±6,15	27.13±3.86	25.7±4.12
<b>BEL ÇEVRESİ (cm)</b>	91±12	97,9±15,9	97,2±11,2	95,2±13,6
<b>KALÇA ÇEVRESİ (cm)</b>	112,05±8,43	111,47±8,09	110,3±6,49	105,67±5,91
<b>BEL/KALÇA ORANI</b>	0,81±0,06	0,87±0,1	0,87±0,07	0,89±0,09
<b>BOYUN ÇEVRESİ (cm)</b>	35,54±2,8	33,96±3,34	36,9±2,76	35,7±3,8
<b>KOL ÇEVRESİ (cm)</b>	28,91±3,43	27,83±3,61	27,97±3,08	26,29±3,34
<b>TRİSEPS DKK (mm)</b>	14,4±7,7	14,1±4,35	10,6±4,89	11,58±5,38
<b>BİSEPS DKK (mm)</b>	9,95±5,96	7,9±2,23	7,86±3,77	6,5±2,31
<b>SUBSKAPULAR DKK (mm)</b>	17,31±6,6	20,2±9,52	17±6,81	14,33±5,36
<b>UMBİLİKAL DKK (mm)</b>	19,18±7,95	23,8±6,33	20,33±9,78	13,5±6,61
<b>VÜCUT YAĞ YÜZDESİ (%)</b>	22,47±8,14	22,45±7,85	29,14±5,72	27,01±8,71
<b>SUPRAİLİYAK DKK (mm)</b>	21,34±8,02	21,8±7,76	18,73±10,27	15,25±8,36

Spearman korelasyon analizi kullanıldığında çalışmaya alınan tüm ODPKBH'ların HOMA ile antropo-plikometrik ölçümler arasındaki korelasyon araştırıldığında HOMA ile VKİ için  $r=0,390$   $P=0,001$ ; HOMA ile kilo için  $r=0,293$   $P=0,019$ ; HOMA ile boy için  $r= -0,102$   $P=0,424$ ; HOMA ile bel çevresi için  $r=0,389$   $P=0,001$ ; HOMA ile kalça çevresi için  $r=0,347$   $P=0,005$ ; HOMA ile bel/kalça oranı için  $r=0,273$   $P=0,029$ ; HOMA ile kol çevresi için  $r=0,355$   $P=0,004$ ; HOMA ile boyun çevresi için  $r=0,212$   $P=0,093$ ; HOMA ile biceps DKK için  $r=0,410$   $P=0,001$ ; HOMA ile triseps DKK için  $r=0,278$   $P=0,026$ ; HOMA ile umbilikal DKK için  $r=0,304$   $P=0,015$ ; HOMA ile suprailiyak DKK için  $r=0,291$   $P=0,020$ ; HOMA ile subskapular DKK için  $r=0,350$   $P=0,005$ ; HOMA ile total vücut yağ yüzdesi için  $r=0,314$   $P=0,011$  olarak hesaplandı.

Bu sonuçlara göre HOMA ile VKİ, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kol çevresi, biceps, triseps, umbilikal, suprailiyak, subskapular deri kıvrım kalınlıkları, total vücut yağ yüzdesi arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Çıkan sonuçlar p ve r değerleri olarak Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7. HOMA ile antropo-plikometrik ölçümlerin ve total vücut yağ yüzdesinin korelasyon değerleri**

	r değeri	P değeri
HOMA-VKİ	0,390	0,001
HOMA-Kilo	0,293	0,019
HOMA-Boy	-0,102	0,424
HOMA-Bel çevresi	0,389	0,001
HOMA-Kalça çevresi	0,347	0,005
HOMA-Bel/kalça oranı	0,273	0,029
HOMA-Kol çevresi	0,355	0,004
HOMA-Boyun çevresi	0,212	0,093
HOMA-Biceps DKK	0,410	0,001
HOMA-Triseps DKK	0,278	0,026
HOMA-Umbilikal DKK	0,304	0,015
HOMA-Suprailiyak DKK	0,291	0,020
HOMA-Subskapular DKK	0,350	0,005
HOMA-Total vücut yağ yüzdesi	0,314	0,011

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar gözden geçirildiğinde kadın hastaların bel/kalça oranı 0.7 ile 1.03 arasındaydı. Bunlardan 23'ünün bel/kalça oranı ise  $>0.8$  idi. Erkek hastaların bel/kalça oranı 0.7-1.07 arasındaydı. Bel/kalça oranı  $>0.90$  olan erkek hasta sayısı ise 9 idi.

Hastaların vücut kitle indeksleri gözden geçirildiğinde minimum değer 19.03, maksimum 44.24 olduğu görüldü. VKİ  $<25$  olan hasta sayısı 25 (%39), 25-29 arasında olanların sayısı 24 (%37,5),  $\geq 30$  olanların sayısı ise 15 (%23,5) olarak kaydedildi.

Hastalar VKİ'lerine göre 25 altı ve üstü şeklinde gruplandırıldığında VKİ $<25$  olan hasta sayısı 25 (%39.06), VKİ  $\geq 25$  olan hasta sayısı ise 39 (%60.94) olarak saptandı. Bu gruplar kendi aralarında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında HOMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p=0.01$ ). GFR'lerine göre yapılan gruplandırmada her grup kendi arasında VKİ açısından ANOVA testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.526$ ).

## TARTIŞMA

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sadece hemen tüm ülkelerde en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığı değil aynı zamanda tüm kalıtsal hastalıklar içinde en sık karşılaşılan genetik hastalıklardan birisidir. Toplumda görülme sıklığı 1:400-1:1000 arasında değişmektedir (19,21,24,27, 28). Amerika Birleşik Devletleri'nde 600 000'den, tüm dünyada ise 12.5 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir. Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalığın gelişimindeki benzer patogeneze her ikisinde sık birlikteliğinin sebebi olabilir (159). Son dönem böbrek yetersizlikli olgularda görülen kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin temelinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi risk faktörleri olmakla birlikte günümüzde obezite ve bununla birlikte insülin direncinin de öneminden bahsedilmektedir. Her iki böbrekte de çok sayıda kistlerle karakterize ve multisistemi tutan ODPKBH, SDBY olgularının %5-10'unun etyolojisinde yer almaktadır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yapılan çalışmaların çoğunda uzun yıllar içinde glomerüler filtrasyon hızında progresif bir azalma gözlenir. Elli yaşına kadar hastaların %25'inde, 60 yaşına kadar ise %50'sinde SDBY tablosu görülür (28,76,91). Bizim de çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları arttıkça GFR değerlerinde azalma olduğu literatürle uyumlu bir şekilde gösterildi.

İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği, insülin direncinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilse de karmaşık ve güç bir işlem olduğundan insülin direnci yüksek olan vakalarda ve geniş popülasyon çalışmalarında kullanım için uygun değildir (186,187). Araştırmacılar insülin direncinin değerlendirilmesinde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile, insülin direncinin dolaylı ve basit indekslerinden açlık plazma insülini, HOMA-IR ve açlık glukoz/insülin oranını karşılaştırmışlardır. HOMA-IR'nin diyabetik ve nondiyabetiklerde insülin direncini dolaylı olarak yansıtan yararlı bir indeks olduğunu belirlemişlerdir (188-190). Çalışmamızda da insülin direncinin tespitinde HOMA indeksi kullanıldı.

Kronik böbrek yetersizliğinde insülin direncinin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (162-165). Kronik böbrek yetersizliğinde üremiye, böbrek amonyak üretimini arttırmadaki kısıtlı kapasiteden dolayı genellikle metabolik asidoz eşlik eder (166). Hem yetersiz amonyum klorür atılımına bağlı, hemde kronik böbrek yetersizliğine bağlı asidemi tüm vücut proteinlerinin yıkımını ve de aminoasitlerin oksidasyonunu artırır. Son olarak asidoz renal osteodistrofiyi artırır ve insülin direnci artarak glukoz intoleransına katkıda bulunur (167). İnsülinin böbrekten atılımının azalması sonucu uzayan yarı ömrü ve yüksek plazma seviyesine rağmen, kronik böbrek yetersizliği olan hastalar glukoz intoleransı gösterir. Bu durum karaciğerde artmış glukoneogeneze bağlı değil, insüline karşı hedef organın bozulmuş yanıtından kaynaklanmaktadır (168). Böbrek yetersizliğindeki glukoz intoleransının iskelet kasındaki insülin direncine bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (169). Bizim çalışmamızda bu bulguların tersine ODPKBH'larda böbrek yetersizliği indeksi arttıkça insülin direncinde bir artış saptanmamıştır (GFR'e göre yapılan gruplandırılarda insülin direnci açısından gruplar arasında fark olmadığı gösterildi  $p=0,439$ ). Bu sonuca göre insülin direnci böbrek yetersizliği indeksinden bağımsız olarak polikistik böbrek hastalığının bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği söylenebilir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında membran anormallikleri ile insülin direnci arasında ilişki saptanmıştır. Membran akışkanlığının otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının eritrositlerinde daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmada mononükleer monosit membran akışkanlığı ile tüm vücut insülin duyarlılığı arasında ters ilişki tespit edilmiştir. Bu gözleme göre membran protein ve membran lipidlerindeki organizasyon değişiklikleri insülin enzimini etkileyip insülin direncine sebep olabilir. Ek olarak eritrosit Na-Li kanallarındaki anormalliklerde insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (12). Böbrek transplantasyonu yapılan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında diabetes mellitus riskinin arttığı gösterilmiştir (170). Bizde çalışmamızda otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında insülin direncinin arttığını gördük. Çalışmamızda ODPKBH'nın %42.18'inde (27 hasta) insülin direnci

olduğu saptandı. Diabeti olmayan Türk erişkinlerde yapılan bir çalışmada insülin direnci erkeklerde %24, kadınlarda %27 olarak tespit edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda ODPKBH'nin %42.18'inde saptanan insülin direnci normal popülasyonun belirgin olarak üzerindedir.

Obezite, dünyada prevalansı gittikçe artan kronik bir hastalıktır (131). Bir çok çalışmada obezitenin insülin direncine yol açtığı ve koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (130,149,172). Amerikada, 20-74 yaş arası kişilerde fazla kilolu veya obez olanların oranının %61 olduğu tahmin edilmektedir (130). Çin şehirlerinde yaşayan insanlarda VKİ 25'in üzerinde olanların oranı erkeklerde %52 ve kadınlarda %42 olarak bulunmuştur (173). Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) sonuçlarına göre ülkemizde %41,7 oranında fazla kilolu insan ve %25,2 obez insan olduğu bulunmuştur (174). Ayrıca TURDEP'in yaptığı çalışma sonuçlarına göre Türkiyede obezite prevalansı %22 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ODPKBH'nin %37,5 oranında fazla kilolu ve %23,4 oranında obez olduğunu gördük. Bu bulgu ülkemiz geneline bakıldığında genel popülasyonumuzdaki obezite oranı ile benzerlik göstermektedir.

Literatürdeki bilgilere göre Diyabet gibi obezite ile ilgili hastalıkların sıklığı , VKİ 25'in üzerine çıkmaya başlayınca artmaktadır ve VKİ ile mortalite arasında güçlü bir ilişki vardır (130,175,176). Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları böbrek yetmezliği indeksine göre yapılan gruplandırma VKİ'leri açısından da kendi aralarında karşılaştırıldı ve bu açıdan fark olmadığı gösterildi ( $p=0,526$ ) bunun nedeni grupların VKİ yönünden homojen dağılımıdır. Çalışmaya dahil edilen hastalar VKİ'leri 25 altı ve 25 üstü olarak karşılaştırıldıklarında literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı insülin direnci olduğu görüldü ( $P=0,01$ ) bu da obezitenin ODPKBH'lerinde insülin direnci için ek bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

NHANES III ( Third National Health and Nutrition) anketlerinden elde edilen bilgilere göre , bel çevresi ölçümünün bel kalça oranına göre direkt insülin direnci oluşmasında daha önemli bir kriter olduğu söylenmektedir (F6,A7). Biz de ODPBH'da HOMA ile bel çevresi arasında ( $r=0,389$

P=0,001), bel/kalça oranına ( $r=0,273$  P=0,029) göre daha anlamlı korelasyon tespit ettik. Bunun da karın içinde yerleşik olan yağ miktarı ile ilişkili olduğu kanaatini taşıyoruz.

Nijeryalı çocuklarda yapılan bir çalışmada şişmanlık tanısında üst kol parametreleri kullanılmıştır (177). Üst kol parametrelerinin tek deri kıvrım kalınlığı ölçümüne göre total vücut yağı ile daha iyi bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (146). Biz de ODPKBH'larında kol çevresi ile HOMA ( $r=0,355$  P=0,004), VKİ ( $r=0,860$  p=0,000), total vücut yağ yüzdesi ( $r=0,532$  p=0,000) arasında korelasyon tespit ettik.

Hargreaves ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazal insülin ve glukoz seviyelerinin subskapular DKK ile ilişki olduğu bulunmuştur (178). Başka bir çalışmada ise açlık hiperinsülinemisini göstermede subskapular DKK, VKİ ve bel çevresine göre daha anlamlı bulunmuş (179). Çalışmamızda ODPKBH'lerde, subskapular deri kıvrım kalınlığı ile HOMA ( $r=0,350$  P= 0,005) ve açlık insülin ( $r=0,371$  p=0,003) arasında korelasyon bulundu.

Çeşitli popülasyonlarda yapılan araştırmalarda bel çevresi ölçümü abdominal, subskapüler, suprailiyak, triseps, biceps deri kıvrım kalınlığı ile birlikte intraabdominal adipoz doku ile ilişkili bulunmuştur (180). Abdominal BT ile ölçülen yağ miktarı vücudun total yağ miktarı ile korelasyon gösterir (181,182). BT ile gösterilen visseral yağ dokusunun plazma glukoz seviyeleri ile de önemli korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, visseral yağ dokusu ile insülin direnci arasında da sıkı bir ilişkinin varlığı kanıtlanmıştır (181). Ancak abdominal BT pahalı oluşu ve her yerde kolaylıkla bulunmaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır, bu nedenlerden ötürü biz ODPKBH'larının Durnin-Womersley formülleri ile (triseps, biceps, subskapular, suprailiyak DKK kullanılarak) vücut yoğunluğu hesaplayıp, bu vücut yoğunluğundan Siri denklemini kullanarak total vücut yağını hesapladık ve total vücut yağı ile HOMA arasında anlamlı korelasyon tespit ettik ( $r=0,314$  P=0,011). Ayrıca ODPKBH'larının HOMA ile çeşitli DKK arasındaki korelasyon gösterildi.

Sonuç olarak polikistik böbrek hastalığı ile insülin direnci arasında bir ilişki ve bu direncin böbrek yetersizliği indeksinden bağımsız olduğunu gösterdik. Ayrıca ODPKBH'larda antropo-plikometrik ölçümlerle insülin direnci arasında normal popülasyona benzer ilişki saptadık.

## SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan hastaların yaşları 15 ile 77 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $47.3 \pm 15.53$  idi. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında literatür ile uyumlu olarak yaş artışı ile GFR' nin azaldığı görüldü.

- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında böbrek yetersizliği indeksi arttıkça insülin direncinde bir artış saptanmadı.

-Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında insülin direncinin diabetik olmayan Türk erişkinlerine göre arttığı görüldü.

-Çalışmamızda ODPKBH'ın %37,5 oranında fazla kilolu ve %23,4 oranında obez olduğunu gördük. Bu bulgu ülkemiz geneline bakıldığında genel popülasyonumuzdaki obezite oranı ile benzerlik göstermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar VKİ'leri 25 altı ve 25 üstü olarak karşılaştırıldıklarında literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı insülin direnci olduğu görüldü ( $P=0,01$ ) ve ODPKBH'da obezitenin insülin direnci gelişiminde ek bir risk faktörü olduğu kanatine varıldı.

- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında HOMA ile bel çevresi arasında ( $r=0,389$   $P=0,001$ ), bel/kalça oranına ( $r=0,273$   $P=0,029$ ) göre daha anlamlı korelasyon tespit edildi.

- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarının Durnin-Womersley formülleri ile (triseps, biceps, subskapular, suprailiyak DKK kullanılarak) vücut yoğunluğu hesaplanarak, bu vücut yoğunluğundan Siri denklemini kullanılarak total vücut yağı bulundu. Total vücut yağı ile HOMA arasında anlamlı korelasyon tespit edildi ( $r=0,314$   $P=0,011$ ).

- Antropo-plikometrik ölçümler yapıldığında tüm ODPKBH'larının HOMA değerleri ile kol çevresi ( $r=0,364$   $P=0,003$ ), HOMA ile biceps DKK ( $r=0,410$   $P=0,001$ ), HOMA ile triseps DKK ( $r=0,278$   $P=0,026$ ), HOMA ile umbilikal DKK ( $r=0,304$   $P=0,015$ ), HOMA ile suprailiyak DKK ( $r=0,291$   $P=0,020$ ), HOMA ile subskapular DKK ( $r=0,350$   $P=0,005$ ) arasında korelasyon olduğu saptandı.

## ÖZET

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı sadece hemen tüm ülkelerde en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığı değil aynı zamanda tüm kalıtsal hastalıklar içinde en sık karşılaşılan genetik hastalıklardan birisidir. Hastalar genellikle 60'lı yaşlarda ve yaklaşık %50 oranında son dönem böbrek yetersizliği dönemine girerek diyaliz tedavisine ihtiyaç gösterirler. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıt bilgilerine göre Türkiye'de bu oran %5.8 civarındadır.

Biz çalışmamızda ODPKBH'da insülin direnci ile böbrek yetersizliği arasında bir ilişkinin öngörülüp öngörülemediğini araştırmayı ve aynı zamanda hastalarda ilave risk göstergesi olarak antropo-plikometrik ölçümler yapmayı hedefledik.

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen, aile hikayesi, klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile kesin tanısı konmuş olan 36'sı kadın , 28'i erkek toplam 64 ODPKBH alındı. Tüm hastaların kreatinin, glukoz, HbA1C, insülin ölçümleri yapıldı. İnsülin direnci (HOMA) hesaplandı. Bütün hastaların kilo, boy ve antropo-plikometrik (boyun çevresi, kol çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, triceps, biceps, subskapular, umbilikal ve suprailiyak bölgelerden deri kıvrım kalınlığı) ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi, bel kalça oranı, total vücut yağ yüzdesi hesaplandı.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında insülin direncinin diabetik olmayan Türk erişkinlerine göre arttığını gördük fakat böbrek yetersizliği indeksi arttıkça insülin direncinde bir artış saptayamadık. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yaş artışı ile GFR' nin azaldığı görüldü. Çalışmaya alınan hastaların %37,5 oranında fazla kilolu ve %23,4 oranında obez olduğunu gördük ve ODPKBH'larda obezitenin insülin direnci gelişiminde ek bir risk faktörü olduğu kanatine vardık. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında HOMA ile bel çevresi arasında ( $r=0,389$   $P=0,001$ ), bel/kalça oranına ( $r=0,273$   $P=0,029$ ) göre daha anlamlı

korelasyon tespit ettik. Ayrıca ODPKBH'larının HOMA ile çeşitli DKK ve total vücut yağı ( $r=0,314$   $P=0,011$ ) arasında korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç olarak polikistik böbrek hastalığı ile insülin direnci arasında bir ilişki ve bu direncin böbrek yetersizliği indeksinden bağımsız olduğu bulundu. Antropo-pikometrik ölçümlerin ODPKBH'da normal popülasyondaki kadar dikkatli yapılmasında önemlidir.

## SUMMARY

Autosomal dominant polycystic kidney disease is not only the most common hereditary renal disease but also the most common genetic disease among the hereditary diseases. Fifty percent of the patients reach end stage renal disease by their sixties and require renal replacement therapy. According to the registry of Turkish Society of Nephrology this rate is approximately 5.8 %.

We aimed to analyze the association between ADPKD and insulin resistance while documenting antropo-plicometric measurements as additional risk factors.

We included 64 ( 36 female, 28 male ) ADPKD patients being followed-up at our Nephrology Clinic. The ADPKD was diagnosed depending on family history, clinical signs and imaging methods. Serum creatinine, glucose, HbA1c, insulin were measured. Insulin resistance (HOMA) was calculated for each patient. Height, weight and antropo-plicometric measurements ( neck, midarm, waist, hip circumference, triceps, biceps, subskapular, umbilical and suprailiac skin fold thicknesses) were performed. Body mass index , waist-hip ratio, total body fat percentage were then calculated.

Insulin resistance was observed to be more than non diabetic Turkish adults in the ADPKD patients. There wasn't any increase in insulin resistance with a decrease in kidney function. The patients included in this study were 37.5 % overweight and 23.4 % obese. We believe that obesity is an additional risk factor for occurrence of insulin resistance in patients with ADPKD. In patients with ADPKD, the correlation between HOMA and waist measurement ( $r=0,389$   $P=0,001$ ) was more significant than the correlation between HOMA and waist to hip ratio ( $r=0,273$   $P=0,029$ ). When the antropo-plicometric measurements were completed we established correlations between HOMA rates and various skin fold thicknesses ( $r=0,304$   $P=0,015$ ) and total body fat percentage (  $r=0,314$   $P=0,011$ ).

In conclusion, there is a relation between insulin resistance and ADPKD, but insulin resistance in ADPKD patients is independent from renal

disease index. Also anthropo-plicometric measurements are as important as in normal population.

## KAYNAKLAR

- 1) Tuğlular S. Kistik böbrek hastalıklarının sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri 2005;1:1-2.
- 2) Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney: Kidney Int 1994;46:951-64.
- 3) Godela M, Fick-Brosnahan GM, Ecdet T, Schrier R. Polycystic kidney disease, in Schrier RW (ed): Diseases of the Kidney and Urinary Tract (ed 7). Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins, 2001, pp 547-588.
- 4) Wilson PD. Mechanisms of Disease Polycystic kidney disease. N Engl J Med 2004;350:151-64.
- 5) Cefle K. Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları ve genetik açıdan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. Türkiye Klinikleri 2005;1:6-11.
- 6) Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycytic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1995;5:2048-2056.
- 7) Ecdet T, Schrier RW. Hypertension in autosomal polycytic kidney disease:Early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol 2001;12:194-200.
- 8) Ergin HK. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında diyaliz tedavisi. Türkiye Klinikleri 2005;1:78-80.
- 9) Pirson Y, Christophe JL, Goffin E. Outcome of renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 1996;11:24-8.
- 10) Singh S, Hariharan S. Renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 1991;57:40-4.
- 11) Türk Nefroloji Derneği Registry 2001. Türk Nefroloji Derneği Yayınları
- 12) Varesangthipp K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. Kidney Int 1997;52:503-8.
- 13) Hjelmeaeth J, Hartmann A. Insulin resistance in patients with adult polycystic kidney disease. Nephrol dial Transplant 1999;14:2521-2.

- 14) Lim SC, Tan BY, Chew SK, Tan CE. The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/obese non-diabetic Asian adults: the 1992 Singapore National Health Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1511-6.
- 15) Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus, in Hawkins M and Rossetti L: Insulin resistance and its role in the pathogenesis of type II diabetes. Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins 2005; 425-48.
- 16) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The evidence report. National Institutes of health. *Obes Res* 1998;6:51-209.
- 17) Kopelman PG, Stock MJ. Clinical obesity: Oxford. Blackwell Science 1998.
- 18) Grantham JJ. Polycystic kidney disease. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology, Hamilton, Ontario, B.C.Decker, 1991;370-73.
- 19) Asplin JR, Coe FL. Hereditary tubular disorders. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> ed, McGraw Hill, 2001;1598-99.
- 20) Sungur C. Böbreğin kistik hastalıkları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003;1439-42.
- 21) Schrier RW, MacFann K, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Intern* 2003;63:678-685.
- 22) Kimberling WJ, Pieke-Dahl SA, Kumar S. The genetics of cystic disease of the kidney. *Semin Nephrol* 1991;16:596-606.
- 23) Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genetics in Medicine. 5th ed. Philadelphia, Thompson& Thompson,1991;53-93.
- 24) Cefle K. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. *Türk Nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*, 2004;13 :1-7.

- 25) Fick GM, Johnson AM, Train JD et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1654.
- 26) Bengtsson U, Hedman L, Svalander C. Adult type of polycystic kidney disease in a new born child. *Acta Med Scand* 1975;197:447.
- 27) Taylor M, Johnson AM, Tison M, Fain P, Schrier RW. Earlier diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: Importance of family history and implications for cardiovascular and renal complications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:415-423.
- 28) Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-342.
- 29) Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği yayınları 2004;9:4.
- 30) Paterson AD, Pei Y. Is there a third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? . *Kidney Int* 1998;54:1759.
- 31) On Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM> (2004)
- 32) Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
- 33) Daoust MC, Reynolds DM, Bichet DG, Somlo S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 1995;25:733-6.
- 34) Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993;18:467.
- 35) Reeders ST, Breuning MH, Davies KE et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16: *Nature* 1985;317:542-44.
- 36) European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16: The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994;77:881-94.

- 37) The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic Kidney Disease the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995;21:289-98.
- 38) Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, Haris PC, Ward CJ, Ong AC. Identification, characterization and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *J Biol Chem* 2002;277:20763-773.
- 39) Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somlo S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Localization of the second gene to chromosome 4q13-23. *Genomics* 1993;18:467-72.
- 40) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds DM, Cai Y, Gabow PA, Pierides A, Kimberling WJ, Breuning MH, Constantinou Deltas C, Petres DJ M, Somlo S. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339-42.
- 41) Hayashi T, Mochizuki T, Reynolds DM, Wu G, Cai Y, Somlo S. Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 1997;44:131-6.
- 42) Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2384-98.
- 43) Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003;33:129-37.
- 44) Wu G, Somlo S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol genet Metab* 2000;69:1-15.
- 45) Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat genet* 1992;1:235-7.
- 46) Germino GG, Somlo S. A positional cloning approach to inherited renal disease. *Semin Nephrol* 1992;12:541-53.
- 47) Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996;87:979-87.

- 48) Wu G, D'agati V, Cai Y, Markowitz G, Park JH, Reynolds DM, Maeda Y, Le TC, Hou H, Kucherlapati R, Edelman W, Somlo S. Somatic inactivation of PKD2 results in polycystic kidney disease. *Cell* 1998;93:177-88.
- 49) Brenner and Rector. *Cystic and Developmental Diseases of the Kidney*. The Kidney, Vol II, 4th ed., W. B. Saunders Company, 1991;1657-70.
- 50) Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant and Recessive Forms. In: Massry SG, Glassock RJ editors. *Massry and Glassock's Textbook of Nephrology* 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:913-25.
- 51) Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:310-13.
- 52) Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987;31:1145.
- 53) Du J, Wilson PD. Abnormal polarization of EGF receptor and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD. *Am J Physiol* 1995;159:291.
- 54) Lanoix J, D'Agati V, Szabo M et al. Dysregulation of cellular proliferation and apoptosis mediates human ADPKD. *Oncogene* 1996;13:1153.
- 55) Grantham JJ, Ye M, Davidow C, Holub B, Sharma M. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1242-9.
- 56) Wilson PD, Herniuk D, Gabow PA. Abnormal extracellular matrix and excessive growth of human adult polycystic kidney disease epithelia. *J Cell Physiol* 1992;150:360-9.
- 57) Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant and Recessive Forms. In: Massry SG, Glassock RJ editors. *Massry and Glassock's Textbook of Nephrology* 4th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:896-904.
- 58) Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001;60:1631-44.

- 59) Dedi R, Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Eardley I. Lesson of the week: causes of haematuria in adult polycystic kidney disease. *BMJ* 2001;323:386-7.
- 60) Kazancioglu R. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında renal bulgular. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:16-19
- 61) Gabow PA, Duley I, Johnson AM: Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am j Kidney Dis* 1992;20:140-43.
- 62) Torres VE, Wilson DM, Hattery R, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Di* 1993;22:513-9.
- 63) Odabaş AR. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında klinik özellikler. *Türk nefroloji, Diyaliz ve transplantasyon* 2004;13:11-8.
- 64) Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194-200.
- 65) Watson ML. Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;51:353-65.
- 66) Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091-96.
- 67) Gabow AP. Autosomal dominant polycystic kidney disease-more than a renal disease. *Am J Kidney Dis* 1990;16:403-13.
- 68) Harap SB, Davies DL, Macnicol AM, Dominiczak AF, Fraser R, Wright AF, Watson ML, Briggs JD. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:501-8.
- 69) Zeier M, Ritz E, Geberth S, Gonzalo A. Genesis and significance of hypertension in autosomal polycystic kidney disease. *Nephron* 1994;68:155-58.
- 70) Ritter SA, Baehr G. The arterial supply of the congenital polycystic kidney and its relation to the clinical picture. *J Urol* 1929;102:156-61.

- 71) Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny W, Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990;38:1177-80.
- 72) Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091-96.
- 73) Klein IHHT, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2427-33.
- 74) Hoher B, Zart R, Schwarz A, Vogt V, Raun C, Thone-Reineke C, Braun N, Neumeyer H-H, Koppenhagen K, Bauer C, Rohmeis P. Renal endothelin system in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1169-77.
- 75) Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strangaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1381-88.
- 76) Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, Jones RH. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-19.
- 77) Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990;259:68-77.
- 78) O'Sullivan DA and Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. In: Johnson RJ and Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Spain, Mosby, 2000:49.
- 79) Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grünfeld J. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:1140-46.
- 80) Veal MA, Bardaji A and Gutierrez C et al. Echocardiographic evaluation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:264-72.
- 81) Kaehny WD, Everson GT. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991;11:661-70.

- 82) Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988;319:907-12.
- 83) Chapman AB, Johnson AM, Ringuet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1292-97.
- 84) Gabow AP. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:332-42.
- 85) Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1994;343:824-27.
- 86) Mezane MA, Fishman EK, Goldman SM, Friedman AC, Siegelman SS. Computed tomography of high density renal cysts in adult polycystic kidney disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:767-70.
- 87) Sise C, Kusaka M, Wetzel LH et al. Volumetric determination of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by computed tomography. *Kidney Int* 2000;58:2492.
- 88) Levine E, Hartman DS, Meilstrup JW. Current concepts and controversies in imaging of renal cystic disease. *Urol Clin North Am* 1997;24:523.
- 89) Chapman AB, Guay-Woodford M, Grantham JJ. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035.
- 90) Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, Churchill DN, Singh M, Hewitt R, Somlo S, Reeder ST. The diagnosis and prognosis of autosomal polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085-90.
- 91) Geberth S, Ritz E, Zeier M, Stier E. Anticipation of age at renal death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1603-6.

- 92) Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end stage renal disease. *J Am soc nephrol* 1997;8:1560-67.
- 93) Watson M, Macnicol AM, Allan PL et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:206.
- 94) Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology* 2006;11:124-30.
- 95) Gibson P, Watson ML. Cyst infection in polycystic kidney disease: a clinical challenge. *Nephrol Dial transplant* 1998,13:2455-7.
- 96) Iseki K, Nishime K, Hajime U, Osawa A, Fukiyama K. Effect of renal disease and comorbid conditions on survival in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994;68:80-86.
- 97) Ishikawa I, Saito Y. Volume changes in autosomal dominant polycystic kidneys after the initiation of hemodialysis. *Nephron* 1993;65:649-50.
- 98) Altıparmak MR. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tedavisinde yeni ufuklar ve statinler. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13:26-9.
- 99) Demircan S, Şahin M. İnsülin direnci ve kardiyovasküler sonuçları. *Folia* 2002;4:6-12.
- 100) Karşıdağ K. Metabolik sendrom ve tedavisi. *T Klin Endokrin* 2003;3:244-49.
- 101) Mantzoro CS, Fler JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. In: Mazzeferri E, editors. *Advances in endocrinology and metabolism*. St. Louis: Mosby-Year Book 1995;vol:6:193-232.
- 102) Rakbin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7.
- 103) Sone O. Receptor mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physio Rev* 1998;68:1129-96.
- 104) Duckworth WC. Insulin degradation: mechanism, products and significance. *Endocrine Rev* 1988;9:319-45.
- 105) Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Dohm GL. IR-kinase in human skeletal muscle from obese

- subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:1330-7.
- 106) Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1999;103:931-43.
- 107) Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signaling metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal* 1999;11:563-74.
- 108) Krook A, Bjornholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, Walberg-Henriksson H, Zierath JR. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:284-92.
- 109) Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin induced tyrosine phosphorylation of IR and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268:2605-8.
- 110) Ebina L, Ellis L, Jarnagin K. The human IRcDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell* 1985;40:747-58.
- 111) Paz K, Hemi R, LeRoith D. A molecular basis for insulin resistance: elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997;272:29911-18.
- 112) Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2006;7:1435-41.
- 113) Root-Bernstein R, Busik JV, Henry DN. Are diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy caused by hyperglycemic exclusion of dehydroascorbate uptake by glucose transporters?. *J Theor Biol* 2002;216:345-59.
- 114) Das UN. GLUT-4, tumour necrosis factor, essential fatty acids and daf-genes and their role in glucose homeostasis, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes mellitus, and longevity. *J Assoc Physicians India* 1999;47:431-5.

- 115) Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999;84:3J-10J.
- 116) Hunter SJ, Garvey T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and glucose transport effector system. *Am J Med* 1998;5:331-46.
- 117) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- 118) Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25-29.
- 119) McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
- 120) Goldfine AB, Moses AC. Syndromes of extreme insulin resistance. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14<sup>th</sup> ed, Lippincott Williams and Wilkinson, Boston, 2005:493-504.
- 121) Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal in independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physio* 1997;273:425-32.
- 122) Korugan U, Ozyazar M. İnsülin direnci. Yazıcı H, Hamuryudan V, Onusuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul, Medikal yayıncılık, 2005:1148-50*
- 123) Roith LD, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24:588-97.
- 124) Alp B. *Obezite ve tedavisi*. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti, 2002.
- 125) Wang ZM, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19-28
- 126) Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*. New York, Oxford University Press, 1990.
- 127) Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-56.

- 128) Rissanen P, Hamalainen P, Vanninen E, Tenhunen-Eskelinen M, Uusitupa M. Relationship of metabolic variables to abdominal adiposity measured by different anthropometric measurements and dual-energy X-ray absorptiometry in obese middle-aged women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:367-71 .
- 129) Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-60.
- 130) Williams RH, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 10 th / ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003.
- 131) *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The evidence Report*. National Institutes of health. *Obes Res* 1998;6:51-209.
- 132) Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329-43.
- 133) Stewart AL, Brook RH. Effects of being overweight. *Am J Public Health* 1983;73:171-8.
- 134) Garn SM, Pesick SD. Comparison of the Benn index and other body mass indices in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1982;36:573-5.
- 135) Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-53.
- 136) Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;63:4-14.
- 137) Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
- 138) Benn RT. Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measures of adiposity. *Br J Prev Soc Med* 1971 ;25:42-50.
- 139) Seidell JC, Deurenberg P, Hautvast JG. Obesity and fat distribution in relation to healthcurrent insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 1987;50:57-91.

- 140) Houmard JA, Wheeler WS, McCammon MR. An evaluation of waist to hip ratio measurement methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. *Int J Obes* 1991;15:181-8.
- 141) Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:187-96.
- 142) Han TS, Seidell JC, Currall JE, Morrison CE, Deurenberg P, Lean ME. The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21 :83-9.
- 143) Han TS, McNeill G, Seidell JC, Lean ME. Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:587-93.
- 144) Güvener N. Beslenme Bozuklukları ve Hastalıkları. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003;2531.
- 145) Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship to noninsulin-dependent diabetes mellitus, lipids, and lipoproteins. *Diabetes* 1987;36:43-51.
- 146) Himes JH, Roche AF, Webb P: Fat areas as estimates of total body fat. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2093-00.
- 147) Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:304-10.
- 148) Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150-62.
- 149) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
- 150) Rasmussen MH, Frystyk J, Andersen T. The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism* 1994;43:315-19.

- 151) Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 1991;44:955-6.
- 152) Weaver TW, Kushi LH, McGovern PG. Validation study of self-reported measures of fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:644-50.
- 153) Edwards DA, Hammond WH, Healy MJ, Tanner JM, Whitehouse RH. Design and accuracy of calipers for measuring subcutaneous tissue thickness. *Br J Nutr* 1955;9:133-43.
- 154) Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum Bioi* 1981 ;53:181-225.
- 155) Bondy PK, Albrink MJ, Rosenberg LE. *Duncan's Diseases of metabolism*. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 1974.
- 156) Gillum RF. Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:556-63.
- 157) Durnin JV, Womersly J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.
- 158) Kortelainen ML, Sarkioja T. Coronary atherosclerosis and myocardial hypertrophy in relation to body fat distribution in healthy women: an autopsy study on 33 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:43-9.
- 159) Böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler sistem. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003;3:201-213.
- 160) Foley RN, Parfrey PS. Complication of long term dialysis: Cardiovascular complication of cardiac risk factor interventions, in Brown E, Parfrey P (eds). *Complications of long term dialysis*. Oxford, Oxford University Press, 1999:29-52.
- 161) Levin A, Singer J, Thompson CR. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.

- 162) Crutchlow MF, Robinson B, Papachen B et al. Validation of steady state insulin sensitivity indices in chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2007; 30:1813-18.
- 163) Chen J, Muntner P, Hamm LL. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-477.
- 164) Chen J, Muntner P, Hamm LL. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
- 165) Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
- 166) Spriet LL, Matsos CG, Petres SJ. Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise. *Am J Physio* 1985;248:337-47.
- 167) Lasser NL, Grandits G, Cagginta AW. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1984;76:52-65.
- 168) Navales R, Pilo A, Lenzi S. Insulin metabolism in chronic uremia and in the anephric state. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:70.
- 169) Westervelt FB. Insulin effects in uremia. *J Lab Clin Med* 1969;74:79.
- 170) Ducloux D, Motte G. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1244-46.
- 171) Onat A, Sansoy V, Uyarel H, Keleş İ, Hergenç G. Türklere HDL-kolesterol Düzeyleri, Çevresel Etkenler ve Metabolik Sendrom Kriterleri. *Türk Kardiyol Dern* 2004; 32:273-78.
- 172) Turkoglu C, Duman BS, Gunay D, Cagatay P, Ozcan R, Buyukdevrim AS. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg* 2003;13:699-705.
- 173) Yao M, Roberts SB, Ma G, Pan H, Mccrory MA. Field methods for body composition assessment are valid in healthy chinese adults. *J Nutr* 2002;132:310-7.

- 174) Hatemi HH TN, Ank N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması Sonuçları: Endokrinolojide Yönelişler 2002:1-16.
- 175) Khaodhiar L, Blackburn GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease: Obesity assessment. Am Heart J 2001;142:1095-101.
- 176) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999;341:1097-105.
- 177) Owa JA, Adejuyigbe O. Fat mass, fat mass percentage, body mass indeks and mid-upper arm circumference in a healthy population of Nigerian children. J Trop Pediatr 1997;43:13-19.
- 178) Hargreaves AD, Logan RL. Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholestrol and obesity: 12-year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. Atherosclerosis 1992;94:61-9.
- 179) Anoop M, Malini M, et al. Simple anthropometric measures identify fasting hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in Asian Indian adolescents. Met Clin and Exp 2006;55:1569-73.
- 180) Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. Am J Hum Biol 1999; 11: 259–66.
- 181) Desrpres JP. Dyslipdemia and obesity. Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1994;8:629-60.
- 182) Ferland M, Desrpres JP, Tremblay A. Assessment of adipose tissue distrubition by computed axial tomography in obese women: Association with body density and anthropometric measurements. Br J Nutr 1989;61:139-48.
- 183) Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M, Altuntaş Y, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:840-42
- 184) List JF, He H, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 receptor and proglucagon expression in mouse skin. Regul Pept. 2006;134:149-57.
- 185) Kuczmarski RJ, Fanellil MT, Koch Gg. Ultrasonic assessment of body composition in obese adults; overcoming the limitations of the skinfold caliper. Am J Clin Nutr 1987;45:717-24.

- 186) De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223.
- 187) Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
- 188) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-19.
- 189) Bonora E, Targher G, Alberiche M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63.
- 190) Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;22:818-822.