

Enflamatuvar belirteç olarak HCRP ve Sistatin C'nin obezitede böbrek fonksiyonları izleminde kullanılması

Use of HCRP and Cystatin C as inflammation markers in the follow-up of kidney functions in obesity

Serpil ÇEÇEN¹ (ID), Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK² (ID), Can ILGIN³ (ID)

ÖZET

Amaç: Obezitede böbrek fonksiyonlarının takibinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin belirlenmesi önemlidir. GFR belirlenmesinde kreatinin ve sistatin C kullanılmaktadır. Sistatin C yağ dokusu artışıyla orantılı olarak artmakta olup bu çalışmada amacımız obez bireylerde GFR hesaplanırken sistatin C kullanımının uygunluğunu araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya obezite şikayeti ile başvuran kadın hastalar dahil edildi (n=113). Bireylerin düz bir zeminde çıplak ayakla ve sırtları duvara gelecek şekilde dururken boy uzunlukları ölçüldü. Daha sonra biyoimpedans cihazında tüm vücut analizi yapılarak toplam vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BMI), yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ve yağsız ağırlıkları tespit edildi. Hastaların biyokimyasal verilerine geriye yönelik olarak ulaşılarak değerlendirme yapıldı. Sistatin C, kreatinin değerleri ölçülmüş olan hastaların CKD-EPI-GFR (Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration equation-glomerular filtration rate), GFR-epi-cr (kreatinin-GFR), GFR-epi-cysc (sistatin C-GFR) ve GFR-epi-cr-cysc (kombine-GFR) değerleri hesaplandı.

ABSTRACT

Objective: Determination of glomerular filtration rate is essential for kidney functions in obesity. Creatinine and cystatin C are used to determine glomerular filtration rate. Cystatin-c increases with the increase of adipose tissue. The study investigates the use of cystatin C in calculating the glomerular filtration rate in obese individuals.

Methods: One hundred thirteen obese women were used in the study. The height of the patients was measured barefoot on a flat surface. A whole-body analysis was performed by bioimpedance device (Tanita-BC418), and body weight, body mass index (BMI), fat percentage, fat mass, fat-free mass were detected. Biochemical data were evaluated retrospectively. CKD-EPI-GFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation glomerular filtration rate), GFR-epi-cr (creatinine-GFR), GFR-epi-cysc (cystatin C-GFR) and GFR-epi-cr-cysc (combined-GFR) values were calculated from the measured cystatin-c and creatinine values.

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Spor Fizyolojisi Bölümü, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, İstanbul



İletişim / Corresponding Author : Serpil ÇEÇEN

Fevzi Çakmak Mah. Mimar Sinan Cad. No: 41 Üst Kaynarca / Pendik - İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail : drserce@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.04.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 29.05.2021

Bulgular: GFR-epi-cr değerinin yaş ve BMI ile azaldığını, boy uzunluğu ile arttığını, GFR-epi-cysc değerinin yaş, BMI, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ile azaldığını, boy uzunluğu ile anlamlı olarak arttığını, GFR-epi-cr-cysc değerinin yaş, BMI, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ile azaldığını tespit ettik. GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc değerlerinin HCRP (High-C-reactif protein) ile azaldığını tespit ettik. Kreatinin değerinin yaş ile arttığını, GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc ile azaldığını tesbit ettik. Cystatin C değerlerinin yaş, vücut ağırlığı, BMI, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ile arttığını, GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc ile azaldığını tesbit ettik.

Sonuç: Sistatin C böbrek glomerüllerinden rahatlıkla geçebilen bir madde olup GFR hesaplamasında kullanılırken, obez bireylerde yağ dokusuyla artışı ile orantılı olarak sistatin C'nin arttığını ve GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc azaldığını tesbit ettik. Aynı zamanda yağ yüzdesi ve yağ dokusu artışı ile daha belirgin olmak üzere HCRP'nin arttığını tesbit ettik. Bu sonuçlar obez bireylerde yağ dokusu artışı ile belirginleşen enflamasyonun böbrek fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmesi açısından önemlidir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, obez bireylerde GFR hesaplama ve böbrek fonksiyonlarını takipte kullanılan parametrelerin kullanımı konusunda farkındalık oluşturması açısından önemli görünmektedir. Çalışmamız göstermiştir ki, sistatin C'nin obez bireylerde GFR hesaplama ve böbrek fonksiyonlarını takipte kullanımı yanlış sonuçlar verebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, sistatin C, glomerüler filtrasyon hızı, enflamasyon, HCRP

Results: We found that GFR-epi-cr decreased with age and BMI, increased with height, GFR-epi-cysc decreased with age, BMI, fat percentage, fat mass, increased significantly with height, GFR-epi-cr-cysc decreased with age, BMI, fat percentage, fat mass. GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc decreased with HCRP (High-C-reactif protein). Creatinine increased with age and decreased with GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc. Cystatin-c increased with age, body weight, BMI, fat percentage, fat mass, and decreased GFR-epi-cr, GFR-epi-cysc, GFR-epi-cr-cysc.

Conclusion: Cystatin C can pass through kidney glomeruli easily and used in GFR calculation. We found that while cystatin-c increases with increased adipose tissue in obese individuals, GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc decreased. As well, HCRP increased with the fat percentage and fat mass. These results are essential in terms of inflammation, which is evident with the increase in adipose tissue, affects kidney functions in obese individuals. Our study is essential in raising awareness about GFR calculation and parameters used in the follow-up of kidney functions in obese individuals. Our study shows that to use of cystatin C may give wrong results to calculate GFR and follow up of kidney functions in obese individuals.

Key Words: Obesity, cystatin C, glomerular filtration rate, inflammation, HCRP

GİRİŞ

Obezite vücutta yağ dokusunun artması ile karakterize, düşük dereceli enflamasyonun eşlik ettiği kronik, kompleks bir hastalık olarak tarif edilmektedir (1). Dünya genelinde artarak devam

ettiği için halk sağlığını tehdit eden bir salgın olarak da tanımlanmaktadır (2).

Obezitenin tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi birçok kronik hastalığa neden olduğu bilinmekle birlikte (3), böbrek fonksiyonlarını da etkilediği, Beden kitle

indeksi (BMI) artışının son dönem böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). BMI'nin yanı sıra bel çevresi, bel-kalça oranı, bel çevresi-boy oranında artışın da kronik böbrek hastalıkları için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda obezite değerlendirilirken kilo, BMI, bel çevresi, bel-kalça gibi antropometrik ölçüm parametreleri kullanılırken, son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin kalori deposu olarak bilinen yağ dokusu artışından kaynaklandığını ve yağ dokusunun da immünolojik fonksiyonları olan bir organ olduğunu göstermektedir (6,7). Obezitede adipoz dokuda gelişen hipertrofi ve lokal hipoksinin adipozitlerde fonksiyon bozukluğuna neden olarak enflamatuvar süreci başlattığı, biyolojik olarak aktif birçok sitokinlerin salgılamasına ve düşük dereceli kronik enflamasyona neden olduğu bilinmektedir (1). Obezite nedeni enflamasyonun insülin rezistansı, tip II diyabet ve vasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (8).

Obezitede gelişen enflamasyon, insülin rezistansı, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörlerin böbrek fonksiyonlarını da olumsuz etkilediği bilinmektedir (9). Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının takibi obezitede önem kazanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılan Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanırken kreatinin ve sistatin C değerlerinden faydalanılmaktadır. Kreatinin böbreklerde metabolize olmayıp glomerüllerden serbestçe geçebildiğinden GFR hesaplamasında kullanılan bir biyobelirteç olmakla birlikte, kas dokusu ağırlığı, yaş ve cinsiyete göre üretim hızı değiştiğinden GFR hesaplamasında kullanımına dikkat etmek gerekmektedir (10). Sistatin C ise bir sistein proteaz inhibitörüdür ve vücuttaki tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilmekte ve böbrek glomerüllerinden tamamen geçerek proksimal tübülde metabolize edilmektedir (11). Bu nedenle GFR hesaplanırken kreatinine göre daha güvenilir bir biomarker olduğu düşünülmektedir. Sistatin C nin kas dokusu ağırlığı ve cinsiyet farklılığından etkilenmemesi de bir diğer avantaj olarak görülmektedir (10). Sistatin C vücutta birçok dokuda, vücut sıvılarında bulunmakta

olup, immunmodulasyonla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12). Sistatin-C'nin ayrıca inflamasyonla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (13). Son yıllarda obezitede yapılan çalışmalarda sistatin C seviyesinin BMI, bel çevresi ve vücut ağırlığı artışına bağlı olarak arttığı gösterilirken (14), sistatin C mRNA seviyesinin obez bireylerdeki adipoz dokuda daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir (15).

Obezitede yağ dokusu artışının enflamasyonla ilişkili olduğu, sistatin C nin yağ dokusu artışı ile orantılı olarak arttığı bilinmekte olup, bu çalışmada amacımız obez bireylerde GFR hesaplanırken sistatin C kullanımını araştırmaktır. Ayrıca GFR değerlerinin obezitede arttığı bilinen enflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini de araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Spor Fizyolojisi polikliniğine obezite şikayeti ile başvuran kadın hastalar dahil edildi (n= 113). Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı (Tarih:05.04.2019 ve No: 09.2019.369). Başvuran bireylerin öncelikle düz bir zeminde çıplak ayakla ve sırtları duvara gelecek şekilde dururken boy uzunlukları ölçüldü. Daha sonra biyoimpedans cihazında (Tip-BC-418-MAIII, Tanita Body Composition Analyzer; Tanita, Tokyo, Japan) tüm vücut analizi yapılarak toplam vücut ağırlığı, BMI, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ve yağsız ağırlıkları tespit edildi. Nefropati öyküsü olan ve GFR-cr <60ml/min/1.73m² tespit edilenler, kortikosteroid kullanan, tiroid hastalığı ve diabet öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal verilerine geriye yönelik olarak ulaşılarak değerlendirme yapıldı. Sistatin C, kreatinin değerleri ölçülmüş olan hastaların CKD-EPI-GFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation glomerular filtration rate) , GFR-epi-cr (kreatinin-GFR), GFR-epi-cysc (sistatin C -GFR) ve GFR-epi-cr-cys (kombine-GFR) değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımları Kolmogorov Smirnov, Skewness Kurtosis, normal quantil plot ve histogram testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca, çeyrekler arası dağılım aralığı, minimum ve maksimum değerleri ile rapor edilmiştir. Sürekli değişkenler arasında korelasyonlar Spearman testi ile analiz edilip, rho ve p değerleri rapor edilmiştir. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlıdır. Analizlerde Stata 15.1 yazılımı kullanılmıştır.

BULGULAR

Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgulara ait değerler tablo 1 de görülmektedir. GFR-epi-cr ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r = -0.782$, $p < 0.001$), boy uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r = 0.334$, $p < 0.001$), BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı önemsiz negatif korelasyon ($r = -0.209$, $p = 0.026$) olduğunu, toplam vücut ağırlığı, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ve kas ağırlığı ile GFR-epi-cr arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 2).

Tablo 1. Antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgulara ait verilerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

n=113	Mean	SS	min	max
Age	42	17	18	69
Height	161	9	144	179
Weight	86.8	20.2	58.5	153.6
BMI	33.9	8.1	25.2	57.8
Fat%	40.9	7.6	18.5	54.2
Fat mass	35.9	13.7	16.2	79.3
Fat free mass	51	8	38.4	74.4
HCRP	3.32	4.44	0.39	10.1
Procalcitonin	0.03	0.02	0.02	0.21
Plateletcrit	0.2	0.1	0.1	0.4
SII	466.5	300	108	1294
TG index	8.42	0.79	7.33	10.23
TG/HDL	1.92	1.56	0.76	8.22
TKol/HDL	4.01	1.29	2.22	7.57
LDL/HDL	2.5	0.95	1.03	5.61
Gfr-epi-cr	114	20	33	150
Gfr-epi -cysc	105	26	31	136
Gfr-epi-cr-cysc	109	26	31	150

BMI: Vücut kitle indeksi, HCRP: High-C-reactive protein, SII: Systemic immuneinflammatory index, TG index: Trigliserid indeksi, TG/HDL= Trigliserid/High density lipoprotein, TKol/HDL= total kolesterol/ High density lipoprotein, LDL/HDL=Low density lipoprotein/ High density lipoprotein.

GFR-epi-cysc ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r = -0.693$, $p < 0.001$), BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r = -0.374$, $p < 0.001$), yağ yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı orta negatif korelasyon ($r = -0.364$, $p < 0.001$), yağ ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta negatif korelasyon ($r = -0.254$, $p < 0.001$), boy uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı orta pozitif korelasyon ($r = 0.381$, $p < 0.001$) olduğunu, toplam vücut ağırlığı ve kas ağırlığı ile GFR-epi-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 2).

GFR-epi-cr-cysc ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r = -0.710$, $p < 0.001$), BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı orta negatif korelasyon ($r = -0.311$, $p < 0.001$), yağ yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r = -0.291$, $p = 0.002$), yağ ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı önemsiz negatif korelasyon ($r = -0.191$, $p = 0.042$) olduğunu, toplam vücut ağırlığı ve kas ağırlığı ile GFR-epi-cr-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 2). İnflamasyon

markerlarının GFR ye olan etkisini incelediğimizde, GFR-epi-cr ile HCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r = -0.223$, $p = 0.017$), TG indexi arasında istatistiksel olarak anlamlı önemsiz negatif korelasyon ($r = -0.199$, $p = 0.035$) olduğunu, procalcitonin, plateletcrit, SII (systemic inflammatory index=platelet x neutrophil /lymphocyte), TG/HDL, TKol/HDL, LDL/HDL ile GFR-epi-cr arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 3).

GFR-epi-cysc ile HCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r = -0.274$, $p = 0.004$) olduğunu, TG indexi, procalcitonin, plateletcrit, SII, TG/HDL, TKol/HDL, LDL/HDL ile GFR-epi-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 3).

GFR-epi-cr-cysc ile HCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf negatif korelasyon ($r = -0.265$, $p = 0.005$) olduğunu, TG indexi, procalcitonin, plateletcrit, SII, TG/HDL, TKol/HDL, LDL/HDL ile GFR-epi-cr-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 3).

Tablo 2. GFR değerlerinin antropometrik ölçümlerle olan ilişkisi.

		Gfr-epi-cr	Gfr-epi -cysc	Gfr-epi-cr-cysc
Age	r	-0.782	-0.693	-0.710
	p	<0.001	<0.001	<0.001
Height	r	0.334	0.381	0.335
	p	<0.001	<0.001	<0.001
Weight	r	-0.008	-0.156	-0.112
	p	0.931	0.0992	0.2377
BMI(Body mass index)	r	-0.209	-0.374	-0.311
	p	0.026	<0.001	<0.001
Fat %	r	-0.171	-0.364	-0.291
	p	0.0692	<0.001	<0.001
Fat Mass	r	-0.080	-0.254	-0.191
	p	0.399	<0.001	0.042
Fat free mass	r	0.117	0.050	0.047
	p	0.2394	0.5924	0.6187

Tablo 3. GFR inflamasyon markerleri ile ilişkisi.

		Gfr-epi-cr	Gfr-epi -cysc	Gfr-epi-cr-cysc
HCRP	r	-0.223	-0.274	-0.265
	p	0.017	0.004	0.005
Procalcitonin	r	-0.151	-0.178	-0.17
	p	0.144	0.086	0.099
Plateletcrit	r	0.050	-0.101	-0.032
	p	0.594	0.286	0.739
SII	r	0.108	0.093	0.102
	p	0.259	0.330	0.284
TG index	r	-0.199	-0.144	-0.151
	p	0.035	0.127	0.109
TG/HDL	r	-0.103	-0.055	-0.070
	p	0.276	0.565	0.456
TKol/HDL	r	-0.137	-0.018	-0.063
	p	0.150	0.846	0.506
LDL/HDL	r	-0.086	0.035	-0.013
	p	0.365	0.712	0.886

HCRP: High-C-reactive protein, SII: Systemic immuneinflammatory index, TG index: Trigliserid indeksi, TG/HDL= Trigliserid/High density lipoprotein, TKol/HDL= total kolesterol/ High density lipoprotein, LDL/HDL=Low density lipoprotein/ High density lipoprotein

Kreatinin ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0.222$, $p=0.018$), GFR-epi-cr arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r= -0.701$, $p<0.001$), GFR-epi-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı orta negatif korelasyon ($r= -0.463$, $p<0.001$), GFR-epi-cr-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r= -0.660$, $p<0.001$) olduğunu tespit ettik (Tablo 4).

Sistatin C ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta pozitif korelasyon ($r= 0.478$, $p<0.001$), vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı önemsiz pozitif korelasyon ($r= 0.188$, $p=0.046$), BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif

korelasyon ($r=0.336$, $p<0.001$), yağ yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0.334$, $p<0.001$), yağ ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0.249$, $p=0.008$) olduğunu, kas ağırlığı sistatin C arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 4).

Sistatin C ile GFR-epi-cr arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü negatif korelasyon ($r= -0.621$, $p<0.001$), GFR-epi-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı çok güçlü negatif korelasyon ($r= -0.947$, $p<0.001$), GFR-epi-cr-cysc arasında istatistiksel olarak anlamlı çok güçlü negatif korelasyon ($r=-0.885$, $p<0.001$) olduğunu tespit ettik (Tablo 4).

Tablo 4. Kreatinin ve sistatin C'nin antropometrik ölçümler ve GFR değerleri olan ilişkisi

		Kreatinin	Sistatin-c
Age	r	0.222	0.478
	p	0.018	<0.001
Weight	r	0.032	0.188
	p	0.732	0.046
BMI(Body mass index)	r	0.066	0.336
	p	0.485	<0.001
Fat %	r	0.021	0.334
	p	0.824	<0.001
Fat Mass	r	0.028	0.249
	p	0.764	0.008
Fat free mass	r	0.074	0.024
	p	0.434	0.802
GFR-epi-cr	r	-0.701	-0.621
	p	<0.001	<0.001
GFR-epi -cysc	r	-0.463	-0.947
	p	<0.001	<0.001
GFR-epi-cr-cysc	r	-0.660	-0.885
	p	<0.001	<0.001

HCRP ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r= 0.244$, $p= 0.009$), BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r= 0.351$, $p= p<0.001$), yağ yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0.375$, $p<0.001$), yağ ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon ($r=0.312$, $p<0.001$) olduğunu, kas ağırlığı ile HCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını tespit ettik (Tablo 5).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda obez bireylerde yağ dokusu artışı ile sistatin C seviyesinin arttığını, GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc değerlerinin azaldığını tespit ettik.

Ayrıca inflamatuvar markerlardan HCRP'nin yağ dokusu artışı ile daha belirgin olarak arttığını, HCRP artışı ile orantılı olarak glomeruler filtrasyon hızı değerlerinde azalma olduğunu saptadık. Çalışmamız göstermiştir ki, sistatin C'nin obez bireylerde GFR hesaplama ve böbrek fonksiyonlarını takipte kullanımı yanlış sonuçlar verebilir.

Obezitenin böbrek fonksiyonları ile ilişkisi:

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda obezitenin böbrek hastalıkları için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda genellikle vücut ağırlığı, BMI, bel çevresi gibi obezite parametrelerindeki artışın böbrek fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiş ve obezitenin böbrek fonksiyonlarını etkileyen bağımsız risk faktörü olduğunu düşünülmüştür (16).

Tablo 5. İnflamasyon markerlarının antropometrik ölçümlerle olan ilişkisi.

		Weight	BMI	Fat%	Fat mass	Fat Free Mass
HCRP	r	0.244	0.351	0.375	0.312	0.068
	p	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	0.47
Procalcitonin	r	-0.095	0.022	-0.007	-0.059	-0.140
	p	0.470	0.810	0.940	0.530	0.130
Plateletcrit	r	0.098	0.186	0.190	0.133	0.005
	p	0.300	0.040	0.040	0.160	0.950
SII	r	0.099	0.120	0.070	0.093	0.064
	p	0.290	0.200	0.460	0.320	0.500
TG index	r	-0.067	0.030	-0.013	-0.051	-0.063
	p	0.480	0.750	0.890	0.590	0.500
TG/HDL	r	0.015	0.061	0.025	0.010	0.026
	p	0.870	0.520	0.790	0.910	0.780
TKol/HDL	r	0.038	0.029	0.035	0.026	0.065
	p	0.680	0.760	0.710	0.780	0.490
LDL/HDL	r	0.021	-0.003	0.024	0.015	0.043
	p	0.820	0.970	0.800	0.870	0.650

HCRP: High-C-reactive protein, SII: Systemic immuneinflammatory index, TG index: Trigliserid indeksi, TG/HDL= Trigliserid/High density lipoprotein, TKol/HDL= total kolesterol/ High density lipoprotein, LDL/HDL=Low density lipoprotein/ High density lipoprotein

Vücut ağırlığı artışının böbrek yetmezliği için risk faktörü olduğu ve kilo kaybının böbrek hastalığının ilerlemesini engelleyebileceği gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da vücut ağırlığı ve BMI ile GFR değerlerinde azalmaları tespit etmemiz bu literatür bilgilerini destekler nitelikte olup obezitede kilo artışının böbrek fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir.

Obezitede böbrek fonksiyonlardaki bozulmanın patogenezi tam anlayışlamamış olmakla birlikte, anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda, obeziteye sekonder olarak gelişen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi değişikliklerin böbrek fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (18). Obez bireylerin böbreklerinde fokal segmental

glomeruloskleroz, glomerulomegali gibi histopatolojik değişikliklerin diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişerek böbreğin filtrasyon işlevinin azaldığı gösterilmiştir (19). Vücut ağırlığı artışının nefronlar üzerine extra bir yük getirdiği ve kronik böbrek hasarına neden olduğu düşünülmüştür (20). Amara ve ark.'nın yüksek yağlı diyet ve overiektomi yaparak obezite oluşturdukları ratlarda yapılan çalışmada kilo artışı, abdominal yağ dokusu ve kan basıncı artışının böbreklerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (21). Obez bireylerde sık rastlanan proteinüri bulgusunun glomerüllerin proteinleri sızdırması sonucu ortaya çıktığı gösterilmiş ve bundan dolayı obezitenin kronik böbrek hastalıkları için risk faktörü olduğu

savunulmuştur (19).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalıklarının patogeneğinde inflamasyonun etkisi gösterilmeye başlanmıştır (22). Ratlarda yapılan bir çalışmada diyabete bağlı gelişen nefropatide TNF alfa, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin renal hasar ve üriner albümin atılımının artmasına neden olduğu ve antienflamatuvar etkinliği bilinen pentoksifilinin tedavisi ile idrar sitokin atılımında azalma tespit edilmiş olup, diyabete bağlı gelişen nefropatide antienflamatuvar özelliği bilinen ajanların kullanılabileceği gösterilmiştir (23). Martos-Rus ve ark.'nın yaptıkları çalışmada obezitede adipoz dokudaki artışın üremi patogenezinden sorumlu olan enflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (24). Yüksek yağ ve karbonhidrat içeren diyetle obezite oluşturulan fare çalışmasında renal dokuda enflamasyona ait histopatolojik değişikliklerinin olduğu gösterilmiştir (25). Sucedaram ve ark. tarafından obezite oluşturulmuş ratlarda yapılan bir diğer çalışmada karaciğer ve böbreklerde makrofaj infiltrasyonunun gösterilmesi obeziteye bağlı gelişen enflamasyonun bu organların fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiş olup, obezite-enflamasyon ilişkisini desteklemektedir. (26). Ye ve ark.'nın farelerde curcumin ile yaptıkları çalışmada curcuminin antienflamatuvar etkisinden dolayı obezitede kronik enflamasyona bağlı geliştiği düşünülen nefropatiyi geriletmediği görülmüştür (27). Bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler nitelikte çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar obezitedeki enflamasyon artışının böbrek fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmesi açısından önemlidir. Her ne kadar çalışmamızda mikroskobik olarak böbrek değişikliklerini gösterememiş olsak da GFR değerlerindeki azalmaların tespiti ve bu azalmaların HCRP ile ilişkisi enflamasyonun böbrek fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca yağ yüzdesi ve yağ ağırlığı ile GFR değerinin azaldığının tespiti, obezitede böbrek fonksiyonlarının yağ dokusu artışından etkilendiğini göstermektedir. Bu artışın enflamasyonu artırabileceğini düşünerek, HCRP

düzeylerinin yağ dokusu ile orantılı olarak arttığını göstermemiz, HCRP artışıyla GFR deki azalmaları tespit etmemiz, obezitede yağ dokusu artışına bağlı vücutta gelişen enflamasyonun böbrek fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir.

Obes bireylerde böbrek fonksiyonlarını takipte sistatin C kullanımı:

Çalışmamızda ayrıca sistatin C seviyesinin yağ dokusu artışı ile arttığını tespit ettik. Sistatin C nin yağ dokusu ile ilişkisi olduğu, adipoz dokudan salgılandığı daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiş durumdadır (15). Ancak obes bireylerde böbrek fonksiyonlarının takibi açısından sistatin C nin kullanımı konusunda literatür bilgisinin oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. HIV pozitif aşırı kilolu olan bireylerde yapılan çalışmada, sistatin C' nin GFR yi etkilemediği gösterilmiş, ancak bu çalışmadaki bireylerin yağ dokusu yüzdesi ve ağırlığının düşük olmasının sistatin C düzeyini etkilemediği düşünülerek daha yüksek obezitesi olan bireylerde çalışmak gerekliliği sonucuna varılmıştır (28).

Bu çalışmamızda sistatin C nin yağ dokusu ile orantılı olarak artması ve GFR-epi-cysc değerlerinin yağ dokusu ile orantılı olarak azaldığının tespiti, obes bireylerde GFR hesaplanırken sistatin C kullanımı ile ilgili olarak soru işaretleri oluşturmaktadır. Sistatin C kas dokusundan etkilenmediği için kas kaybının eşlik ettiği kronik hastalıklarda kreatinine göre daha güvenilir olduğu düşünülerek böbrek fonksiyon takibinde kullanılabilmesi savunulmuştur (29). BMI \geq 35 kg / m² olan obezitesi olan kronik böbrek hastalarında GFR-epi-cr-cysc değerinin GFR-epi-cr temelli formülden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada bel çevresi ve BMI ölçümlerinin adipoz doku ve sistatin C ilişkisi ile doğru sonuçlar vermediği, vücut kompozisyonunu gösterecek farklı ölçümlerin gerektiği sonucuna varılmıştır (30). Bir diğer çalışmada diyabeti olan obes bireylerde sistatin C seviyesinin BMI artışı ile orantılı olarak arttığı gösterilmiş, obezitede yağ dokusu artışına bağlı olarak sistatin C' nin arttığı ve kardiyovasküler riskleri artırdığı sonucuna varılmıştır (31). Bizim

çalışmamızda sistatin C'nin yağ dokusu ile arttığını, GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc değerlerinin yağ dokusu arttıkça belirgin olarak azaldığını tespit etmemiz sadece bel çevresi ve BMI ölçümleri ile sistatin C arasındaki ilişkiyi incelemenin yetersiz olduğu literatür bilgisini desteklemektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarını hesaplamada kullanılan vücut yüzey alanı, kilo ve boy parametrelerinin obez bireylerde kullanılması konusunda tam bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Lopez -Martinez ve ark.'nın yaptıkları çalışmada GFR hesaplamasında kreatinin ve sistatin C kullanılarak, boy, kilo ve vücut yüzey alanına göre hesaplanan formüllerin aşırı kilolu ve obez hastalarda renal fonksiyonları doğru yansıtmadığını, klinik uygulamada bu formülleri kullanırken dikkatli olmak gerektiğini savunmuşlardır (32). Bir diğer çalışmada obezitesi olan kronik böbrek hastalarında ideal vücut ağırlığı kullanılarak vücut yüzey alanıyla GFR hesaplamasının, gerçek vücut ağırlığı kullanılarak vücut yüzey alanıyla GFR hesaplamasına göre daha az güvenilir olduğunu, çünkü kilo artarken hem kas ağırlığı ve hem de yağ dokusu artışı olduğunu düşünerek, ideal vücut ağırlığı

kullanımının yeterli olmayacağını düşünmüşlerdir (33). Bizim çalışmamızda da GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc değerlerinde boy ve BMI artışı ile belirgin azalmanın olmasının yanı sıra, yağ yüzdesi ve yağ ağırlığı artışıyla da azalmanın tespit edilmesi obez bireylerde GFR değerlerinin kullanımında dikkat etmek gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, obezitenin inflamasyon ile ilişkisinin gösterilmesinin ardından obezitede artan yağ dokusu daha da dikkatleri üzerine çekmeye başlamıştır. Sistatin C böbrek glomerullerinden rahatlıkla geçebilen bir madde olup GFR hesaplamasında kullanılırken, obez bireylerde kullanılması ne kadar güvenilirdir düşüncesiyle yaptığımız çalışmamızda yağ dokusuyla artışı ile orantılı olarak sistatin C'nin arttığını ve GFR-epi-cysc ve GFR-epi-cr-cysc azaldığını tespit ettik. Yağ yüzdesi ve yağ dokusu artışı ile daha belirgin olmak üzere HCRP nin arttığını da tespit ettik. Bu sonuçlar obez bireylerde yağ dokusu artışı ile belirginleşen enflamasyonun böbrek fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmesi açısından önemlidir. Bu göstermektedir ki, sistatin C'nin obez bireylerde GFR hesaplama ve böbrek fonksiyonlarını takipte kullanımı yanlış sonuçlar verebilir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:05.04.2109 ve Karar No: 09.2019.369).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:221-45.
2. Bonauto DK, Lu D, Fan ZJ. Obesity prevalence by occupation in Washington State, Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:130219.
3. Kim HS, Lee J, Cho YK, Park JY, Lee WJ, Kim YJ, et al. Differential Effect of Metabolic Health and Obesity on Incident Heart Failure: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:625083.
4. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144:21-8.
5. Moreira AD, Velasquez-Melendez G, Ladeira RM, da Silva Junior GB, Fonseca MJ, Barreto SM. Association between Adiposity Indexes and Kidney Disease: Findings from the Longitudinal Study of Adult Health (Elsa-Brazil). *J Am Coll Nutr.* 2021;1-7.
6. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-15.
7. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:35-40.
8. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2792-800.
9. Kittikulnam P, Tiskajornsiri K, Katavetin P, Chaiwatanarat T, Eiam-Ong S, Praditpornsilpa K. The failure of glomerular filtration rate estimating equations among obese population. *PLoS One.* 2020;15(11):1-13.
10. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core curriculum 2013. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):165-78.
11. Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Trevisan M. Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes: the Western New York study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1724-9.
12. Gren ST, Janciauskiene S, Sandeep S, Jonigk D, Kvist PH, Gerwien JG, et al. The protease inhibitor cystatin C down-regulates the release of IL-beta and TNF-alpha in lipopolysaccharide activated monocytes. *J Leukoc Biol.* 2016;100(4):811-22.
13. Smith ER. Cystatin C - More than a filtration marker? *Atherosclerosis* 2013;230:173-5.
14. Muntner P, Winstan J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight and obesity and elevated serum cystatin C levels in US adults. *Am J Med.* 2008;121(4):341348.
15. Naour N, Fellahi S, Renucci JF, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity, Obesity (Silver Spring). 2009;17: 2121-6.
16. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004; 65:1870-76.
17. Nguyen S, Hsu C. Excess weight as a risk factor for kidney failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(2):71-6.
18. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1): 76 -9.
19. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695-702.
20. Nenov VD, Taal MW, Sakharova OV, Brenner BM. Multi-hit nature of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:85-97.

21. Amaral LSB, Silva JA, Trindade TM, Ribas WBD, Macedo CL, Coimbra TM, et al. Renal changes in the early stages of diet-induced obesity in ovariectomized rats. *Physiol Res*. 2014;63(6):723-32.
22. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:645187.
23. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, Leon C, Garcia J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol* 2006; 26: 562-70.
24. Martos-Rus C, Katz-Greenberg G, Lin Z, Serrano E, Whitaker-Menezes D, Domingo-Vidal M, et al. Macrophage and adipocyte interaction as a source of inflammation in kidney disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-14.
25. De Castro IC, Pequito DCT, Borghetti G, Yamaguchi AA, de Brito GAP, Yamazaki RK, et al. Obesity-like metabolic effects of high-carbohydrate or high-fat diets consumption in metabolic and renal functions. *Arch Physiol Biochem*. 2021:1-11.
26. Sucedaram Y, Johns EJ, Husain R, Abdul Sattar M, H Abdulla M, Nelli G. Exposure to High-Fat Style Diet Induced Renal and Liver Structural Changes, Lipid Accumulation and Inflammation in Intact and Ovariectomized Female Rats. *J Inflamm Res*. 2021;14: 689-710.
27. Ye L, Hu X, Hu X, Yin S, Chen J, He H, et al. Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced renal injury by inhibiting chronic inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111418.
28. Çağlayık DY, Arıkan H, Çeçen S. HIV ile enfekte obez bireylerde Sistatin-C. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019;76(4): 461-68.
29. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1855-62.
30. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C, Bon C, Juillard L, Dubourg L, et al. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *Am J Nephrol*. 2016;44(1):63-70.
31. Jhatta C, Girdhar J, Gupta S, Verma I. To Compare the Level of Cystatin C in Type 2 Diabetes Mellitus with Obesity. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020 Jul-Aug;24(4):312-18.
32. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, Navarro-Díaz M, Negrín-Mena N, Folgueras T, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):1129-40.
33. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu MS, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR estimation in Obese Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:720-7.