



**TC.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**24 SAATLİK İDRARDA SODYUM ATILIMI İLE İNSÜLİN DİRENCİ VE
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ**

**Dr. Alev GÜL BAYLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışmanlar
Prof. Dr Tülin AKAGÜN**

TC.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

24 SAATLİK İDRARDA SODYUM ATILIMI İLE İNSÜLİN DİRENCİ VE
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ

Dr. Alev GÜL BAYLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışmanlar
Prof. Dr. Tülin AKAGÜN

TEŞEKKÜR

Kendisiyle tanışıp asistanı olma şansını elde ettiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim, her zaman rehberliği ve özverisiyle bana destek olan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan değerli tez danışmanım, Prof. Dr. Tülin Akagün'e

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana tecrübe ve bilgisini paylaşmaktan çekinmeyen, hoşgörü ve desteğini eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Oğuz Dikbaş, Sayın Prof. Dr. Ahmet Cumhuri Dülger ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Mücahit Özbaş'a,

Değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyeleri Özdem Kavraz Tomar, Mustafa Yakarışık, Ayfer Ugiş, Aykut Özturan, Ersin Kuloğlu ve Doç.Dr Kubilay İşsever'e

Akademik anlamda desteğini hissettiğim her fırsatta yol gösteren Sayın hocalarım Prof. Dr. Selçuk Takır ve Dr. Öğr. Üyesi İskender Aksoy'a,

Sadece iş arkadaşlığı değil dostluğu ile de iyi ve kötü günde yanımda olan, her konuda desteğini benden esirgemeyen canım arkadaşlarım Derya Gülmez ve Ayşe Karaibrahim'e,

Tez süresince emeğini esirgemeyen saygıdeğer arkadaşım Uzm. Dr. Ziya Topaloğlu'na,

Verilerin toplanmasındaki uzun süreç boyunca her zaman destek olan biyokimya teknisyeni Sayın Kaan Kahraman'a ve sevgili asistan arkadaşlarım İrem Asuman Koçak ve Sevinç Dizdar'a.

Dahiliye Kliniğimizde birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini benden esirgemeyen en büyük güç kaynaklarım annem Handan Gül ve babam Kadir Gül'e,

Her zaman olduğu gibi asistanlık ve tez aşamasında da bana olan fedakarlığı

ve sabrı ile bu süreci kolaylaştıran sevgili eşim Süleyman Baylan’a sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Alev GL BAYLAN

Giresun Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi



ÖZGEÇMİŞ

Kayseri'de doğdu. İlköğretimini Hacı Mustafa Boydak İlköğretim Okulu ve Necip Fazıl Kısakürek İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini ise Baki Ayşe Simitçioğlu Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2017 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2017-2019 yılları arasında Turhal Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2019 yılında girdiği Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandı. Aralık 2019'da başladığı Giresun Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünde halen araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir



Dr. Alev GÜL BAYLAN

Giresun Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalarında yaygın olarak görülen metabolik sendrom, patogenezinde insülin direncinin etkili olduğu kardiyovasküler risk faktörlerini içeren bir hastalık kümesidir. İdrarda sodyum atılımı ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye dair literatürdeki veriler sınırlıdır. Bu çalışma, evre 1-4 kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2023 - Ocak 2024 tarihleri arasında Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne başvuran ve evre 1-4 kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı alan 219 kişi dahil edildi. KBH tanısı, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) rehberine göre konuldu. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi ve kan basıncı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ölçüldü. Metabolik sendrom tanısı konulurken Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun tanı kriterleri kullanıldı. İnsülin direncini belirlemek için HOMA-IR hesaplandı. İdrarda sodyum analizi 24 saatlik idrar örnekleri üzerinden yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, metabolik sendromu olan ve olmayan kronik böbrek hastaları arasında 24 saatlik idrarda sodyum atılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplamda 219 katılımcının değerlendirildiği korelasyon analizinde, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile potasyum düzeyi, bel çevresi, ağırlık, 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, kreatinin klirensi ve albumin arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusu olmayan 109 hastada, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile 24 saatlik idrarda albumin, 24 saatlik idrarda protein ve HbA1c arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Diabetes mellitusu olmayan hastalar insülin direncine göre iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında sodyum atılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. HOMA <2.7'nin altında olan grupta, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile hemoglobin, ağırlık, 24 saatlik idrarda kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi arasında pozitif yönde ilişkiler tespit edilmiştir. HOMA >2.7 olan grupta ise 24 saatlik idrarda sodyum

atılımı ile potasyum, 24 saatlik idrarda kreatinin, 24 saatlik idrarda protein ve 24 saatlik idrarda albumin atılımı arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda kronik böbrek hastalarında sodyum atılımı ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, detaylı korelasyon analizimiz, sodyum atılımının bel çevresi, ağırlık, 24 saatlik idrarda protein, kreatinin, kreatinin klirensi ve albumin gibi önemli parametrelerle pozitif yönde anlamlı ilişkiler içinde olduğunu göstermektedir. İnsülin direnci olmayan grupta sodyum atılımı ile idrarda proteinüri ve albuminüri arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Ancak, insülin direnci olan grupta yapılan korelasyon analizinde, sodyum atılımı ile bu iki parametre arasında belirgin bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu durum, insülin direncinin sodyum atılımının idrarda protein ve albumin düzeylerini etkileyebilecek bir faktör olarak öne çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, sodyum atılımının kompleks bir şekilde metabolik faktörlerle ilişkili olduğunu ve insülin direncinin bu ilişkide belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, sodyum atılımı, metabolik sendrom insülin direnci

ABSTRACT

Introduction and Aim: Metabolic syndrome, commonly observed in chronic kidney disease (CKD) patients, is a cluster of diseases involving cardiovascular risk factors influenced by insulin resistance in its pathogenesis. Literature on the relationship between urinary sodium excretion, insulin resistance, and metabolic syndrome is limited. This study aims to investigate the correlation between 24-hour urinary sodium excretion, insulin resistance, and metabolic syndrome in individuals with stage 1-4 CKD.

Materials and Methods: A total of 219 individuals diagnosed with stage 1-4 CKD who applied to the Nephrology Clinic of Giresun Training and Research Hospital between June 2023 and January 2024 were included in the study. The CKD diagnosis was established according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. Demographic information of patients was recorded, and blood pressure, hematologic, and biochemical parameters were measured. The International Diabetes Federation criteria were used to diagnose metabolic syndrome. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated to determine insulin resistance. Urinary sodium analysis was performed on 24-hour urine samples.

Results: No significant difference was found in 24-hour urinary sodium excretion between CKD patients with and without metabolic syndrome. Correlation analysis of 219 participants revealed a positive correlation between 24-hour urinary sodium excretion and potassium levels, waist circumference, weight, 24-hour urinary protein, creatinine, creatinine clearance, and albumin. Among 109 patients without diabetes mellitus, a positive correlation was observed between 24-hour urinary sodium excretion and 24-hour urinary albumin, 24-hour urinary protein, and HbA1c. Non-diabetic patients were divided into two groups based on insulin resistance, and no statistically significant difference was found in urinary sodium excretion between the groups. In the group with HOMA <2.7, positive correlations were detected between 24-hour urinary sodium excretion and hemoglobin, weight, 24-hour urinary

creatinine, and 24-hour urinary creatinine clearance. In the group with HOMA >2.7, positive correlations were observed between 24-hour urinary sodium excretion and potassium, 24-hour urinary creatinine, 24-hour urinary protein, and 24-hour urinary albumin excretion.

Conclusion: In our study, a direct relationship between urinary sodium excretion, insulin resistance, and metabolic syndrome was not observed in CKD patients. However, detailed correlation analysis indicated significant positive correlations between urinary sodium excretion and important parameters such as waist circumference, weight, 24-hour urinary protein, creatinine, creatinine clearance, and albumin. No significant relationship was identified between urinary sodium excretion and urinary proteinuria and albuminuria in the insulin-resistant group. Nevertheless, significant correlations were observed between urinary sodium excretion and these two parameters in the insulin-resistant group. This suggests that insulin resistance may emerge as a factor influencing urinary protein and albumin levels affected by sodium excretion. These findings demonstrate the complex relationship between sodium excretion and metabolic factors, with insulin resistance potentially playing a decisive role.

Keywords: Chronic kidney disease, sodium excretion, metabolic syndrome, insulin resistance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZGEÇMİŞ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	3
2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi.....	3
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.5 Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Belirtiler.....	6
2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavinin Yönetimi.....	7
2.1.7 Kronik Böbrek Hastalığı Tedavide Tuz Kısıtlaması.....	8
2.2 Metabolik Sendrom.....	9
2.2.1 Tarihçe.....	9
2.2.2 Tanım.....	10
2.2.3 Epidemiyoloji.....	10
2.2.4 Patogenez.....	11
2.2.4.1 Metabolik Sendrom Patogenezinde İnsülin Direnci.....	11
2.2.4.2 Metabolik Sendrom Patogenezinde Nörohormonal Aktivasyon....	13
2.2.4.3 Metabolik Sendrom Patogenezinde İnflamasyon.....	14
2.2.5 Tanı Kriterleri.....	15
2.2.6 Metabolik Sendrom Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	19
2.2.7 Metabolik Sendromun Bileşenleri.....	19
2.2.7.1 Abdominal obezite.....	19
2.2.7.2 İnsülin Direnci.....	21

2.2.7.3 Diabetes Mellitus.....	22
2.2.7.4 Dislipidemi.....	25
2.2.7.5 Hipertansiyon.....	27
2.2.7.6 Subklinik İnflamasyon.....	29
2.2.7.7 Endotel Disfonksiyonu.....	30
2.2.7.8 Hiperkoagülabilite.....	30
2.2.8 Metabolik Sendromda Yönetim ve Tedavi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	46
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
8. KAYNAKLAR.....	58

SİMGE VE KISALTMALAR

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
GFH	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
ACEİ	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
PTH	: Parathormon
MetS	: Metabolic Syndrome (Metabolik Sendrom)
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
NCEP/ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/Yetişkin Tedavi Paneli III
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol
KAH	: Koroner arter hastalığı
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TG	: Trigliserid
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
AACE	: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
EGIR	: Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu
IRS	: İnsülin reseptör substrat reseptör
PI3-K	: Fosfatidilinozitol-(4,5)-bisfosfat 3-kinaz
PIP2	: Fosfatidilinozitol-(4,5)-bisfosfat
PIP3	: Fosfatidilinozitol-(3,4,5)-trifosfat
Akt	: Protein Kinaz B

GRB2	: Büyüme Faktörü Reseptörüne Bağlı Protein 2
SOS	: Son of Sevenless
Ras-GDP	: Ras Proteininin GDP-Bağlı Formu
Ras-GTP	: Ras Proteininin GTP-Bağlı Formu
Raf	: Raf Serin/Treonin Kinazı
MEK1 ve 2	: MAP Kinaz Kinazları 1 ve 2
MAP Kinazları:	Mitogen-Activated Protein Kinazları
ERK1 ve 2	: Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici Kinazlar 1 ve 2
IL-6	: İnterlökin-6
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
EGF	: Epidermal Growth Faktörü
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
ox-LDL	: Oksitlenmiş LDL
LOX-1	: Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa β
TGF-β	: Transform Growth Factor β
CRP	: C-reaktif Protein
UCP-1	: Uncoupling Protein-1
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
APG	: Açlık Plazma Glukozu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
ANG II	: Anjiyotensin II
VLDL-K	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
IL-10	: İnterlökin-10
IL-18	: İnterlökin-18
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
JNC 8	: The Eighth Joint National Committee
ESH-ESC	: European Society of Hypertension-European Society of Cardiology

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsülin sinyal yolunun ana unsurlarını gösteren şematik model.....12



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri kategorilerine göre Kronik Böbrek Hastalığı.....	4
Tablo 2. Türkiyede evre 5 KBH etyolojik dağılımı.....	6
Tablo 3. IDF tanımına göre bir kişinin sahip olarak tanımlanması için sahip olmaları gereken metabolik sendrom kriterleri.....	18
Tablo 4. Bozulmuş açlık glukozu , Bozulmuş glukoz toleransı . Aşkar DM için tanı kriterleri.....	24
Tablo 5. Serum Lipit Düzeyleri.....	26
Tablo 6. JNC 8 Hipertansiyon Tedavi Kılavuzuna Göre Kan Basıncı Düzeylerinin Sınıflandırılması.....	28
Tablo 7. Gruplar arasında demografik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 8. Çalışmaya alınan her üç grubun demografik özellikleri.....	37
Tablo 9. Çalışmaya alınan her üç grubun 24 saatlik idrarda kreatinin, protein, sodyum, albumin değerleri.....	38
Tablo 10. Grupların İnsülin, HbA1C, HOMA indeksi ortalaması.....	39
Tablo 11. Hasta gruplarının kullanmakta olduğu ilaçlar.....	39
Tablo 12. 24 saatlik İdrarda Sodyum Atılımı ile Yapılan Korelasyon Analizi.....	41
Tablo 13. HOMA Düzeyine Göre Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı.....	42
Tablo 14. HOMA Düzeyine Göre İnsülin Düzeyleri ve Antropometrik Ölçümler...43	
Tablo 15. HOMA Düzeylerine Göre 24 Saatlik İdrarda Elektrolit ve Protein Atılımının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 16. HOMA Düzeyine Göre 24 Saatlik İdrarda Sodyum Atılımı İle Korelasyon Analizi.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), küresel bir sağlık sorunudur ve sağlık sistemine yüksek maliyet getirmektedir. Son yıllarda hastaneye ve doktora ulaşımın kolaylaşmasıyla KBH'nın yaşam süresi uzamış ve insidansı artmıştır. KBH terimi, değişik etyolojilere bağlı olarak böbrek parankiminde geri dönüşümsüz iltihabi ve dejeneratif değişiklikler ile fibrozisin ortaya çıktığı bir hastalık grubunu ifade eder. KBH'nın nedenleri arasında diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) ilk sıralarda yer almaktadır. Bunun yanı sıra kronik glomerülonefrit, kronik piyelonefrit, anti-inflamatuvar ilaçların kronik kullanımı, otoimmün hastalıklar, renovasküler hastalıklar, amiloidoz, polikistik böbrek hastalığı, Alport hastalığı, konjenital malformasyonlar ve uzun süreli akut böbrek hastalığı gibi etyolojik faktörler de bulunmaktadır (1).

Risk faktörleri arasında aile öyküsü, genetik alt yapı, obezite, uyku apne sendromu, cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, nefrotoksinlere maruz kalma, sigara ve yüksek kalp atım hızı yer almaktadır (2).

Kronik böbrek hastalığında diyetle alınan proteinin kısıtlanması, yeterli sıvı alımının sağlanması ve tuz alımının kısıtlanması önerilmektedir. Tuz kısıtlamasının, kan basıncı regülasyonunda en fazla fayda sağlayan hasta grupları, kronik böbrek hastaları ve metabolik sendromu olan hastalardır. Ülkemizde tuz tüketimini ortalama 18.01 g/gün (308.3 ± 143.1 mmol/gün) olarak saptanmıştır (3).

Günümüz kılavuzları, KBH'da günlük 90 mmol/gün Na (eşdeğer <2 g NaCl) tüketimini tavsiye etmektedir. Yapılan çalışmalarda, KBH'da tuz kısıtlamasının albuminüriyi azalttığı ve antihipertansif etkinliği arttırdığı gösterilmiştir (4).

Özellikle evre 3-5 KBH ile takipli hastalarda, çoklu antihipertansif ilaç tedavisine rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır (5,6). Hastanın tuz kısıtlı diyet alıp almadığının kontrol edilmesi, tedavi başarısı için önem arz etmektedir. Günlük diyetle tuz alım miktarı, kişisel diyet anketleri veya 24 saatlik idrarla sodyum

atılımı belirlenerek değerlendirilebilir. Bireyin sodyum tüketimini tayin etmede 24 saatlik idrarda sodyum atılımının belirlenmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (7).

Metabolik sendrom, abdominal obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemiye içeren bir kardiyovasküler risk faktörleri kümesidir ve prevalansı %20-%25'tir (8). Patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamasa da birçok karmaşık mekanizmayı içerdiği bilinmektedir. Metabolik sendromda temel patofizyolojik mekanizmalar, abdominal obezite ve insülin direnci zemininde açığa çıkan inflamatuvar mekanizmalar, renin anjiotensin aldosteron sistemi, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, adipokinler, oksidatif stresin artışı ve endotel fonksiyon bozukluğudur. Tüm bu mekanizmalar sonucunda böbrekte hasar mekanizmaları aktif hale gelir (9). Metabolik sendromun merkezi bileşeni olarak kabul edilen insülin direnci, endojen veya eksojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır (10). Fiziksel inaktivite, obezite ve yaştan ilerlemesi insülin direncine neden olabilir. İnsülin direnci hesaplamada en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşüktür. 2.7'nin üzeri ise insülin direnci varlığını gösterir (11). $[HOMA: \text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukoza (mg/dl)} / 405]$ formülü ile hesaplanır (12).

Bazı araştırmalarda, 24 saatlik idrar sodyum atılımı ile metabolik sendrom ve insülin direnci ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, 24 saatlik idrarda artmış sodyum atılımı sonucu metabolik sendrom görülme sıklığı artmaktadır.

Biz çalışmamızda, 01.06.2023-01.12.2023 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran ve hastanın sodyum tüketiminin belirlenmesi için 24 saatlik idrarda sodyum (13,14) düzeylerinin değerlendirildiği evre 1-4 KBH'larında, uluslararası diyabet federasyonun belirlediği kriterlere göre metabolik sendrom ve insülin direnci ile idrarda sodyum atılımı arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık (15,16).

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI(KBH):

2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı:

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli nedenlere bağlı olarak nefron sayısında azalma ve fonksiyon kaybı ile seyreden geri dönüşümsüz bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) dikkate alınmadan böbrek hasarının gösterilmesi veya GFH'nın 3 aydan daha uzun süreli olarak 60 mL/dk/1.73m²'den az olması, KBH olarak tanımlanır. Kalıcı olarak saptanan albuminüri, idrar sediment anormallikleri, görüntüleme yöntemleri ile saptanan böbrek boyut, şekil ve yapısındaki anormallikler, böbrek biyopsisi ile saptanan histopatolojik anormallikler, renal tübüler bozukluk nedenli anormallikler ve böbrek transplantasyon öyküsü, böbrek hasarının göstergesidir (17).

2.1.2 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi:

KBH tanısı, hastalığın geç evrelere kadar semptom vermeden seyretmesinden dolayı çoğunlukla tesadüfi olarak saptanır. Evreleme, eGFR ve albuminüri düzeyine göre yapılmaktadır. 2012 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) evrelemesi Tablo 1'de gösterilmiştir. 2012 yılında KDIGO, KBH değerlendirme ve yönetim kılavuzunda birtakım değişiklikler yapmıştır. Evrelemeye, albuminüri miktarını da dahil etmiştir. Albuminüri düzeyi arttıkça KBH ilerleme hızı ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (18).

Evre 3, 3A ve 3B olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında KBH progresyonu ve kardiyovasküler hastalık riski farklılık göstermektedir (19)."

Tablo 1. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri kategorilerine göre Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO 2012 GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı				Persistan Albüminüri Kategorileri*		
				A1	A2	A3
				Normal/ Yüksek normal <30mg/g <3mg/mmol	Yüksek 30-300mg/g 3-30mg/mmol	Çok yüksek >300mg/g >30mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

*YEŞİL: DÜŞÜK RISK *SARI: ORTA DERECEDE ARTMIŞ RISK *TURUNCU: YÜKSEK RISK *KIRMIZI: ÇOK YÜKSEK RISK

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi:

Kronik böbrek hastalığının erken evreleri asemptomatiktir. Bu sebeple erken evrelerde prevalans ve insidans belirlemek zordur. KBH'nın saptandığından daha yüksek olduğu varsayılmaktadır. Global Burden of Disease 2019 çalışmasında, KBH için ortalama yaşam beklentisi 2000 yılından 2019 yılına gelindiğinde 66.8 yıldan 73.4 yıla yükselmiştir(20). Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (United States Renal Data System-USRDS) 2011 yılı ulusal raporunda, 2005-2008 yılları arasındaki KBH prevalansı %15.1, GFH <60 ml/dk/1.73 m² olan hasta grubunun prevalansı ise %7.8 olarak belirtilmiştir (21).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışmasına göre ülkemizdeki kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı erişkin popülasyonda yüzde 15,7 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada her 6-7 yetişkinden birinde KBH tespit edilmiş olup, toplamda 7.317.315 erişkin KBH hastası bulunmaktadır. Bu hastaların 2,369,059'u Evre 3-5 KBH olarak tespit edilmiştir. Ciddi düzeyde KBH, her 20 yetişkinden birinde mevcuttur. Mikroalbuminüri oranı %10.2, makroalbuminüri oranı %2 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre bakıldığında, kadınlarda prevalans %18.4, erkeklerde ise %12.8'dir. Yerleşim yerlerine göre bakıldığında, KBH kırsal alanda daha yüksektir. Prevalans Marmara'da %14.1, Ege'de %14, Karadeniz'de %13.9, Doğu Anadolu'da %10.4, İç Anadolu'da %10.1 ve Güneydoğu Anadolu'da %9.5 olarak bildirilmiştir (22).

2010 yılı verilerine göre dünya genelinde 2.6 milyon kişi, renal replasman tedavileri ile yaşamını devam ettirmektedir. 2030 yılına gelindiğinde bu sayının 5.5 milyona ulaşması beklenmektedir (23).

2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi ve Risk Faktörleri

KBH'na yol açan nedenlerin dağılımı ırka, cinsiyete, yaşa ve ülkeye göre farklılıklar gösterir. Nefron sayısı 40 yaşından sonra her on yıl için %10 azalır. Dolayısı ile yaşlanma ile birlikte nefron sayısı kademeli olarak azalır ve glomerüler filtrasyon hızı düşer. KBH etyolojisinde ilk sırada DM yer alır. İlk 3 neden DM, HT ve glomerülonefrittir. Evre 5 KBH etyolojisine bakıldığında %70 üzeri neden DM ve HT olup, glomerülonefritler, kistik hastalıklar, kronik tubulointerstisyel ve ürolojik hastalıklar diğer sebepleri oluşturmaktadır (24).

Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri: ileri yaş, ırk ve etnik köken, cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, sosyoekonomik düzey, sigara içimi, alkol alışkanlığı, aile öyküsü, kurşun ve diğer ağır metaller, analjezik bağımlılığı, uyuşturucu bağımlılığı ve diyetsel fitoöstrojenlerdir. Risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın progresyonunun önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Risk faktörlerini taşıyan hastalar taranabilir ve erken tanı ile progresyon önlenmeye çalışılabilir

Tablo 2 Türkiye’de evre 5 KBH etyolojik dağılımı aşağıdaki tablodaki gibidir(25)

	n	%
Diabetes mellitus	2.296	38,36
Hipertansiyon	1.873	31,29
Polikistik böbrek hastalıkları	226	3,78
Glomerülonefrit	219	3,66
Amiloidoz	75	1,25
Obstrüktif nefropati	49	0,82
Tübülointerstisyel nefrit	41	0,68
Renal vasküler hastalık	36	0,60
Diğer nedenler	474	7,92
Etiyolojisi bilinmeyen	697	11,64
Toplam	5.986	100,0

2.1.5 Kronik Böbrek Hastalığında Klinik Belirtiler

Kronik böbrek yetmezliği birçok organ ve sistemi etkilemektedir. Glomerüler filtrasyon değerindeki azalmanın sonucunda böbreğin solüt ve sıvı dengesinde, metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve progresif bozulma ortaya çıkmaktadır (26).Semptom ve bulgular, hastalığın evresi ve gelişme hızı ile ilişkilidir. GFH 35-50 ml/dakika altına inene kadar hastalar semptom vermeyebilir (27). Anemiye bağlı halsizlik ve noktüri genellikle ilk semptomdur. GFH 25 ml/dakika altına inmeye başlayınca üremik semptomlar ortaya çıkar (28). GFH 15 ml/dakikaya inince böbrek fonksiyonlarının ileri derecede bozulması sonucu son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Hastalar renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Kronik böbrek hastalığına bağlı üremi gelişir. Üremi belirtileri şunlardır: Uyku bozukluğu, halsizlik, baş ağrısı, stupor, anoreksi, bulantı, kusma, kilo kaybı, gastrit, peptik ülser, üremik koku, gastrointestinal kanama, anemi, hiperkoagülabilité, kanama, lenfositopeni, perikardit, hipertansiyon, ödem,

kardiyomiyopati, ateroskleroz, aritmi, plörit, akciğer ödemi, üremik akciğer, kaşıntı, melanozis, yara iyileşmesinde gecikme, tırnak atrofisi, enfeksiyona yatkınlık, antikor oluşumunda yetersizlik, bozulmuş glukoz intoleransı, amenore, infertilite, libido azalması, impotans, gelişme geriliği, sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi gibi klinik belirtiler görülebilmektedir (29).

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavinin Yönetimi:

Kronik böbrek hastalığı tedavisinde temel yaklaşım, glomerüler filtrasyon hızını azaltan ve geri döndürebilen faktörlerin düzeltilmesi ve progresyonun durdurulmasıdır. Amaç, üremik komplikasyonlara bağlı azalan yaşam ömrünün ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tüm bunlara rağmen kronik böbrek hastalığı ilerlemesi durdurulamaz ise son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve bu hastalarda renal replasman tedavisine hazırlık yapılmalıdır. Tedavide böbrek fonksiyonlarının transplantasyon veya diyalizle gerçekleştirilmesi amaçlanır. Hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir.

Diabetes mellitus var ise Hemoglobin A1c $<7\%$ hedeflenmelidir. Böylelikle diyabetin makrovasküler komplikasyonları önlenir. Yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski var ise 7% ve üzeri hemoglobin A1c kabul edilebilir.

İdrar albümin atılımı <30 mg/gün ise sistolik kan basıncı (SKB) ≤ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) ≤ 90 mmHg; idrar albümin atılımı >30 mg/gün ise SKB <130 mmHg DKB <80 mmHg hedeflenmelidir.

Diyabetik bireylerde idrar albümin atılımı >30 mg/gün diyabetik olsun veya olmasın idrar albümin atılımı >300 mg/gün ise albuminüriyi önlemek için Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB) ya da Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACE-I) tedavisi verilmelidir.

Protein alımı 0.8 gr/kg/gün ile kısıtlanmalı.

Yüksek serum ürik asit düzeylerinin KBH'nın ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (30,31). Yapılan bir araştırmada allopurinol kullanımının hastalığın progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir (32). Bu nedenle hiperürisemi önlenmelidir.

Sigara bırakılmalı, ideal kiloya ulaşılmalıdır. KBH 'da fiziksel işlevsellikte bozulma ve egzersiz kapasitesinde azalma mevcuttur(33). Haftada 5 gün 30 dakika spor yapılmalıdır. Azalan fiziksel aktivite KBH yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (34). Düzenli egzersiz, morbiditenin azalmasına ve yaşam kalitesinin artmasına yol açar (35).

Evre 3b-5 olan hastalarda kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri ölçülmelidir. Serum fosfor düzeyleri referans aralığında tutulmalıdır.

Yüksek parathormon (PTH) düzeylerini kontrol etmek için D vitamini analogları kullanılmalıdır.

Serum bikarbonat düzeyi <22 mmol/L altında ise oral bikarbonat replasmanı önerilir.

Evre 4 KBH olan hastalarda renal replasman tedavisi için hastalara eğitim verilmeli ve hazırlık yapılmalıdır.

İlaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve kullanılan ilaçların advers etkilerinin düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir. İlaç dozları uygun olarak belirlenmelidir (36,37).

2.1.7 Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Tuz kısıtlaması

Tuz tüketiminin böbrek hastalığı üzerine etkileri araştırılan bir çalışmada, fazla miktardaki tuz tüketiminin albuminüriyi artırarak GFH'deki azalmayı hızlandırma olasılığını artırdığı bildirilmiştir (38).

Bazı deneysel çalışmalarda tuza maruz kalmanın artan TGF- β ve oksidatif stres ile fibroze katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur(39). KBH'da renal tübüler hasar gelişimiyle beraber idrar sodyum atılımı bozulur ve tuz duyarlı HT sıklığı fazladır. Bu sebeple, kontrendikasyon yoksa tuz alımı kısıtlanmalı, <2 gr altında tutulmalıdır(40).

KBH'da ileri evrelerde kan basıncı kontrolü için çoklu antihipertansif ilaca ihtiyaç duyulmaktadır. Dirençli vakalarda 24 saatlik idrarda sodyuma bakılarak diyet uyumu kontrol edilebilir. Bireylerin sodyum tüketiminin tespit edilmesinde 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi uygun bir belirteç olarak önerilmektedir. Diyetteki tuz miktarının günde 1 g azaltılması kalp krizlerini %3, serebrovasküler inmeyi %5, günde 9 g azaltılması ise serebrovasküler inmeyi %34, kalp krizlerini %24 oranında azalttığı tespit edilmiştir.

2.2 METABOLİK SENDROM (MetS):

2.2.1 TARİHÇE

MetS, tanımlandığından bu yana birçok farklı isimle anılmıştır, bunlar arasında Metabolik Trisendrom, Hipertansiyon Hiperglisemi Hiperürisemi Sendromu, Sendrom X, Plurimetabolik Sendrom, Zenginlik/Bolluk Sendromu, Reaven Sendromu, Ölümcül Dörtlü, Aterotrombojenik Sendrom, İnsülin Direnci Sendromu, Kardiyometabolik Sendrom, Dismetabolik Sendrom, Visseral Adipozite Sendromu, Metabolik Vasküler Sendrom gibi çeşitli isimler bulunmaktadır.

MetS'nin tarihçesi 100 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Birinci dünya savaşı sonrasında Karl Hitzenberger ve Martin Richter Quittner'in yayımladığı çalışmalarda, yüksek kan basıncı ile diyabet arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir (41). MetS terimi ilk olarak 1923 yılında Kylin tarafından hipertansiyon, hiperglisemi ve gut kümesi olarak tanımlanmıştır (42). 1988 yılında Gerald M. Reaven, insülin direncinin yalnızca Tip 2 DM hastası olma olasılığını artırmadığını, kardiyovasküler hastalık (KVH) için de önemli bir etken olduğunu ileri sürmüştür (43). X sendromu olarak adlandırdığı bu sendrom, merkezinde insülin direnci bulunan ve buna ek olarak disglisemi, yüksek trigliseridler (TG), azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL) ve yüksek kan basıncı ile karakterize edilmiştir. 1998 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk kez tanı kriterleri belirlenerek Metabolik Sendrom olarak adlandırılmıştır (44). 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) yeni bir tanımlama yaparak abdominal obezite ile bel çevresini tanımlamaya eklemiştir (45). Amerikan Klinik

Endokrinoloji Derneği (AACE) MetS tanımı yaparken insülin direncine yer vermiş ve ilk defa oral glukoz tolerans testi (OGTT)’nden bahsetmiştir (46). 2006 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), farklı popülasyonlarda bel çevresi sınır değerlerini ayrı tutarak ve plazma glukoz değerini 100 mg/dl sınır kabul ederek yeni bir tanımlama yapmıştır.

2.2.2 TANIM

Metabolik sendrom, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen; abdominal obezite, hiperglisemi, insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemi içeren bir metabolik disfonksiyonu ifade eder (47). İnsülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımı üzerindeki etkilerine karşı dirençle birlikte abdominal obezite gelişir ve tip 2 DM’ye yol açar. İnsülin direnci, ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile adiposit kaynaklı sitokinler (adipokinler) de anormal lipit profiline, vasküler endotel disfonksiyonuna ve hipertansiyona yol açarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır (47,48).

2.2.3 EPİDEMİYOLOJİ

MetS, erişkin nüfusun %20-30’unu etkilemiş olup pandemi olarak nitelendirilebilir(49). IDF tüm dünyada MetS prevalansını %25 olarak bildirmiştir.

MetS prevalansının belirlenmesi için yapılan çalışmalarda tanı kriterleri, örneklem seçiliminde yöntem farklılıkları ve epidemiyolojik çalışmaların dizayn çeşitliliği sebebiyle prevalans genellenememektedir. Türkiye’de metabolik sendrom prevalansı IDF kriterlerine göre %44 olarak saptanmıştır. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) çalışmasına göre ülkemizde MetS prevalansı kadın cinsiyette %39,6, erkek cinsiyette ise %28 olarak belirlenmiştir. MetS prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaş gruplarına göre bakıldığında ise kadınlarda 60-69 yaş arası, erkeklerde ise 70 yaş üstü en sık görülen yaş grubu olarak saptanmıştır. IDF tanı kriterlerine göre MetS kadınlarda 70 yaş üstü, erkeklerde ise 60-69 yaş arası daha sıktır (50).

Türkiye’de son 15 yılda MetS ile ilgili yapılan önemli araştırmaların başında METSAR (2007), Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT) (2011) GUNDOGAN ve ark. (2013), Türkiye’de Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışması (KHRF) (2013) gelmektedir. Bu araştırmaların birlikte değerlendirildiği meta-analiz çalışması sonuçlarına göre Türkiye’de metabolik sendrom görülme sıklığı her 4 erkekte 1, her 3 kadında 1’dir (51).

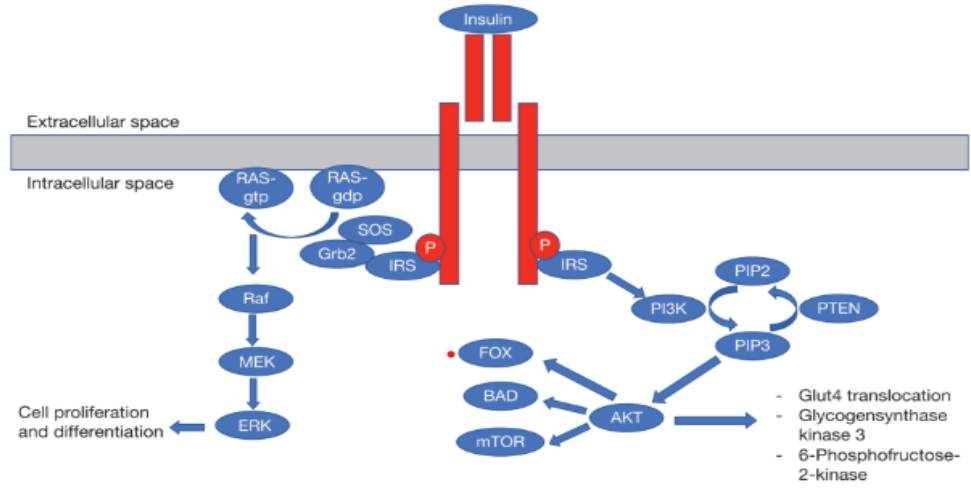
2.2.4 PATOGENEZ

MetS patogenezi karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Aşırı kalori tüketimi ve fiziksel aktivite azlığı, visseral yağlanmaya yol açar. Visseral yağlanma, metabolik sendromda yer alan yolaklar için birincil tetikleyici faktör olarak kabul edilmektedir. MetS’in kardiyovasküler hastalığa ilerlemesinde kronik inflamasyon, insülin direnci, nörohormonal aktivasyon ana faktörler olarak kabul edilebilir.

2.2.4.1 Metabolik Sendrom Patogenezinde İnsülin Direnci

İnsülin, glukoz dengesinden sorumlu olan anabolik bir hormondur. Glukoz dengesi, insülin sinyal yoluyla sağlanır. İnsülin reseptör substrat reseptör (IRS) ailesi, insülin sinyal ağının devamlılığından ve regülasyonundan sorumludur (52).

İnsülin direnci, insülinin hedef dokuları olan kas, karaciğer ve yağ dokusunun hücresel düzeyde insüline yeterli yanıtı oluşturamaması durumudur. İnsülin direnci, moleküler seviyede incelendiğinde serbest yağ asitleri (FFA), inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri ve serin/treonin kinazın rol aldığı karmaşık bir mekanizma ortaya çıkmaktadır.



Şekil 1. İnsülin sinyal yolunun ana unsurlarını gösteren şematik model(53).

Ligand bağlandıktan sonra, p-subuniteleri fosforile olur ve bu da insulin reseptor substrate (IRS) 'nin fosforile olmasına yol açar. Fosforile olmuş IRS, fosfatidilinozitol-(4,5)-bisfosfat 3-kinaz (PI3-K)'ı aktive eder, bu da katalitik subunitin fosfatidilinozitol-(4,5)-bisfosfat (PIP2)'ı fosfatidilinozitol-(3, 4, 5)-trisfosfat (PIP3)'e dönüştürmesini sağlar. PIP3, Akt'ı aktive eder ve serin-treonin kinaz aktivitesi nedeniyle bir dizi başka proteini uyarabilir. Ayrıca, fosforile olmuş IRS, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (Grb2)'yi etkinleştirebilir. Grb2, Ras guanin nükleotid değişim faktörü Son of Sevenless'i (SOS) etkinleştirir; bu, Ras'ı GDP-bağlı formundan (Ras-GDP) aktif, GTP-bağlı formuna (Ras-GTP) değiştiren bir guanin nükleotid değişim faktörüdür. Ras-GTP, aşağı akış etkileyenler gibi Raf'ı uyarır, Raf serin/treonin kinazını uyarır ve onun aşağı akış hedefleri MEK1 ve 2'yi fosforile eder, MAP kinazları ERK1 ve 2'yi etkinleştirir.

İnsülin direnci ile dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artış meydana gelir ve bunun MetS patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. İnsülin, karaciğer ve kasta glikoz alımını artırır ve hepatik glukoneogenezi ile lipolizi inhibe eder. Yağ dokusundaki insülin direnci, lipolizin inhibisyonunu bozar ve dolaşımdaki FFA'larda artışa yol açar.

Dolaşımda bulunan bu FFA'lar, insülinin antilipolitik etkisini daha da inhibe eder. FFA'lar, kas dokusundaki protein kinaz aktivasyonunu inhibe ederek glikoz alımının azalmasına neden olur. Karaciğerde ise protein kinaz aktivasyonunu arttırmırlar. Böylelikle glukoneogenezde ve lipogeneze artış meydana gelir. Normoglisemiye sürdürmek için hiperinsülinemi gelişir. Nihai etki ile insülin sekresyonu azalır. FFA'lar, pankreasın beta hücrelerine karşı toksik etki ile insülin sekresyonunun azalmasına neden olur (54). Beta hücreleri tamamen tahrip olduğunda ise Tip 2 DM gelişir. İnsülin direnci, insülinin vazodilatatör etkisini ortadan kaldırır ve yağ asitlerinin vazokonstriktör etkisi ile birleşince hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (55).

Visseral yağ dokusu aynı zamanda bir endokrin bez olarak kabul edilir. Adipokin adı verilen hormonları ve biyoaktif maddeleri sentezlemektedir. Bunlar arasında interlekin -6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF), epidermal growth faktör (EGF), leptin, adiponektin, resistin, apelin ve visfatin bulunur (56). Visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin MetS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). İnsülin direnci aynı zamanda visseral yağ dokusundan proinflamatuar sitokinlerin salınmasına, plazminojen aktivatör inhibitörü sentezinde ve serum viskozitesinde artışa neden olur. Sonuç olarak KVH riskinin artmasına yol açar (58). Visseral yağlanma, subkutan yağ dokusundan daha fazla serbest yağ asidinin (FFA) karaciğere iletilmesine neden olarak lipoliz ile splanik dolaşıma katkıda bulunur. FFA'lardaki artış karaciğerde trigliserit sentezinin artmasına ve trigliserit açısından zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) içeren apolipoprotein B sentezlenmesine yol açar (59). Karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artması nedeni ile HDL'nin yıkımı hızlanır (60).

2.2.4.2 Metabolik Sendrom Patogenezinde Nörohormonal Aktivasyon

Yağ dokusu tarafından anjiyotensin II (Ang II) üretilir. Ang II, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazı (NADPH) aktive ederek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına yol açar (61). LDL ROS tarafından oksitlenir ve ox-LDL oluşur. Ox-LDL, aterogeneizde LDL'den daha önemlidir. Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1 (LOX-1), 273 amino asitten oluşan 50 kDa ağırlığında tip II transmembran glikoprotein olan ox-LDL reseptörüdür (62). Ağırlıklı olarak endotel hücrelerinde, trombositlerde, vasküler düz kas hücrelerinde ve böbrekte bulunur. ROS, LOX-1 reseptörlerinin ekspresyonunu indükler. LOX-1, ox-LDL'yi bağlayarak yağ hücre sentezini uyarır. Nükleer faktör kappa β (NF- κ B) ve janus kinaz sinyal yolları ile damar düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu indükler. Anjiyotensin II ve TGF- β 'in stimüle ettiği fibroblast büyümesi ve kollajen sentezini uyarır. Ox-LDL, endotel NO üretimini azaltarak trombosit adezyonunu ve agregasyonunu stimüle eder. LOX-1, ox-LDL'yi bağlayarak vazodilatasyon azalması, proinflamatuvar ve protrombotik özellikler ile karakterize endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu endotel hücre apoptozisi ile sonuçlanır. ROS, RAS ve LOX-1, birbiriyle ilişkili bir pozitif feedback döngüsüne sahiptir (63). Hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı, koroner kalp hastalığı gibi komorbid durumları olan bireylerde, plazma ox-LDL düzeyleri daha yüksektir (64). Renal replasman tedavisi alan hastalarda ox-LDL normal bireylerden 8 kat daha yüksek bulunmuştur (65).

Adiponektin, yağ dokusundan sentezlenen 244 aminoasitlik kollajen benzeri proteindir (66). İnsülin tarafından uyarılır ve tümör nekroz alfa (TNF- α), IL-6 tarafından inhibe edilir. Visseral yağ dokusundaki artış ile salınımı azalır. Bu nedenle obeziteyle ilişkili insülin direncine aracılık ettiği öne sürülür. Adiponektin, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir adipokindir. Hem düz kas proliferasyonunu hem de vasküler reaktiviteyi azaltır ve plak stabilitesini artırır. Adiponektinin, diyabet, akut miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon gelişimine karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Leptin, başlıca yağ dokusundan sentezlenmekle birlikte iskelet kası, mide epiteli, plasenta, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanmaktadır (67). Hipotalamusa etki ederek iştahı azaltmaktadır (68). Obezite leptin düzeyini artırır ve artan leptin düzeyleri daha yüksek KVH riski ile ilişkilidir.

2.2.4.3 Metabolik Sendrom Patogenezinde İnflamasyon

MetS'de yukarıda bahsedilen insülin direnci ve nörohormonal aktivasyon sonucu inflamasyonla sonuçlanan ortak bir yol açığa çıkar. TNF- α , yağ dokusunda büyük oranda makrofajlar tarafından sentezlenir. Yağ dokusundaki kütlenin artmasıyla makrofajlardan TNF- α salınımı artar.

Obez bireylerin TNF- α mRNA içeriği daha fazladır (69). TNF- α , yağ dokusunda ve düz kas hücrelerinde insülin reseptörlerinin fosforilasyonuna ve inaktivasyonuna neden olur. Lipolizin indüksiyonu FFA'larda artışa yol açarak adiponektin salınımını azaltır. Sonuç olarak, artan TNF- α düzeyleri insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir(70). Visseral yağ dokusunun ve insülin direncinin artmasıyla interlökin 6 (IL-6) üretimi artar. Karaciğer, endotel ve kemik iliğine etki ederek, C-reaktif protein (CRP) de dahil olmak üzere karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezinin artmasına yol açar. Yapılan çalışmalar, yüksek CRP düzeyleri ile MetS, diyabet ve KVH gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(71). IL -6 aynı zamanda fibrinojen seviyelerini de arttırarak protrombotik bir duruma sebep olur. IL-6 RAS yollarının aktivasyonunu da destekler.

Metabolik sendrom patogenezinde bağırsak mikrobiotasının rol oynadığı düşünülmektedir. Muhtemel mekanizma, yüksek yağ içerikli diyetle meydana gelen bakteriyel disbiyozis, bağırsakta bütirat sentezinin azalması ile oluşan bağırsak permeabilitesinde artış sonucu artan peptidoglikan/lipopolisakkarit translokasyonu ve kronik endotoksemi, sonucunda oluşan kronik inflamatuvar süreçtir. Bu süreçten pankreas doku hasarı ve periferik yağ dokusunda insülin direncinin artışı sorumlu tutulmaktadır (72).

2.2.5 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

İlk kılavuz, 1988 DSÖ tarafından yayınlanmıştır (73). DSÖ tanımının temelinde, insülin direncinin fizyolojik ve biyolojik tanımı yer almaktadır. İnsülin duyarlılığını belirlemek için öglisemik klemp kullanımından bahsedilmiştir (74). Diğer kılavuzlardan farklı olarak, kriterler içinde mikroalbuminüri yer almaktadır. Ayrıca, bu kılavuzda, tanı kriterleri içinde yer almasa da hiperürisemi, koagülopati ve artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) MetS'in diğer bileşenleri olarak kabul edilmiştir. Önceden 160/90 mmHg olarak kabul edilen HT alt sınırı 140/90 mmHg olarak güncellenmiştir. Kılavuzdaki ana amaç, KVH geçirme riski ve/veya Tip-2 DM'ye yakalanma riski yüksek bireyleri erken dönemde tespit edebilmektir. DSÖ'nün ilk tanımından bu yana çeşitli tanımlamalar yapılmıştır fakat en çok kabul gören tanımlamalar Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu (EGIR) ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) tarafından üretilmiştir. Avrupa İnsülin Direnci Araştırma Grubu (EGIR) tarafından 1999'da yeni bir kılavuz yayınlanmıştır. Mikroalbuminürinin tanı için gerekli bir kriter olmadığı ifade edilmiştir. Bel çevresinin abdominal obeziteyi daha iyi gösterdiği için tercih edilmesi gerektiği ve diyabetik olmayan bireylerde ön koşul olarak hiperinsülinemi ya da insülin direncinin gösterilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Tip-2 DM'de beta hücre disfonksiyonu olması sebebi ile insülin direncinin belirlenmesi zordur ve bu nedenle bu grubu tanım dışı bırakmıştır. EGIR insülin direncini belirlemek için kullanım zorluğu sebebi ile öglisemik klemp yerine açlık insülinini baz almıştır. EGIR bel çevresini erkekler için 94 cm ve üstü, kadınlar için 80 cm ve üstünü abdominal obezite olarak kabul etmiştir (75). Bu tanım, protrombotik ve proinflamatuvar bileşenleri içermemektedir. İki yıl sonra NCEP-ATP III yeni bir tanımlama yaparak insülin direncini tanı kriterleri arasından çıkarmıştır. Daha az “gluko-merkezli” klinik uygulamada daha pratik olan bu tanımda erkekler için bel çevresini 102 cm, kadınlar için 88 cm olarak belirlemiştir. İşleri daha da karmaşık hale getiren Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ise abdominal obeziteyi insülin direncinin sonucundan ziyade gelişimine katkıda

bulunan bir faktör olduğu için tanı kriterlerinden çıkarmıştır (76). 2003 yılında yayınlanan kılavuzda AACE metabolik sendrom kriterlerinde dört ana bileşen belirlemiştir. Bunlar yüksek trigliserit seviyeleri, düşük HDL-K seviyeleri, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glukozudur. Abdominal obezitenin Tip-2 DM ve KVH için önemli bir risk faktörü olması sebebi ile tanım dışı bırakılması eleştirilere neden olmuştur. Bu çeşitli tanımlamalar, yalnızca belirlenen kriterler açısından değil, aynı zamanda farklı değerlerin baz alınması sebebiyle kafa karışıklığına yol açmıştır. Farklı kriterlerin kullanıldığı çok sayıda prevalans çalışması yapılmıştır. Bu durum, farklı etnik kökenler arasında prevalans belirleme çalışmalarında zorluk yaratmıştır. Bu sebeple Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), abdominal obeziteyi ana tanı kriteri olarak kabul edip, ilk kez farklı etnik gruplar için farklı bel çevre ölçülerini baz almıştır. Bel çevresi ölçümü, klinik olarak kolay uygulanabilir basit bir yöntemdir ve MetS için ilk tarama testi olarak kullanılabilir.

Tablo 3. IDF tanımına göre bir kişinin sahip olarak tanımlanması için sahip olmaları gereken metabolik sendrom kriterleri: (77).

Merkezi obezite (etnik kökene özel olarak bel çevresi* olarak tanımlanır) değerler) artı aşağıdaki dört faktörden herhangi ikisi:	
Yüksek trigliserit seviyesi	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) veya bu lipit anormalliği için özel tedavi
Azalmış HDL kolesterol	Erkeklerde < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) Kadınlarda < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) veya bu lipit anormalliği için özel tedavi
Artmış kan basıncı	sistolik KB ≥ 130 veya diyastolik KB ≥ 85 mm Hg veya önceden teşhis edilmiş hipertansiyonun tedavisi
Artmış açlık kan glukozu	Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Bel çevresi için etnik özel değerler

Ülke/Etnik Grup	Bel Çevresi
Avrupalılar* ABD'de, klinik amaçlar için muhtemelen ATP III değerleri (erkekler için 102 cm; kadınlar için 88 cm) kullanılmaya devam edecektir.	Erkek ≥ 94 cm, Kadın ≥ 80 cm
Güney Asyalılar Çinli, Malay ve Asyalı-Hint nüfusu baz alınarak	Erkek ≥ 90 cm, Kadın ≥ 80 cm
Çinliler	Erkek ≥ 90 cm, Kadın ≥ 80 cm
Japonlar**	Erkek ≥ 90 cm, Kadın ≥ 80 cm
Etnik Güney ve Orta Amerikalılar	Daha özgün veriler mevcut olana kadar Güney Asya önerileri kullanılabilir
Alt-Sahra Afrikalılar	Daha özgün veriler mevcut olana kadar Avrupa verileri kullanılabilir
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Arap) nüfusu	Daha özgün veriler mevcut olana kadar Avrupa verileri kullanılabilir

* Avrupalı kökenli popülasyonların gelecekteki epidemiyolojik çalışmalarında, karşılaştırmaları daha iyi yapabilmek için hem Avrupa hem de Kuzey Amerika kesme noktaları kullanılarak prevalans verilmelidir.

** Başlangıçta Japonlar için farklı değerler önerilmişti, ancak yeni veriler yukarıda gösterilen değerlerin kullanımını desteklemektedir.

2.2.6 Metabolik Sendrom Etiyoloji ve Risk faktörleri

Metabolik sendromun etiyolojisini ve patolojisini aydınlatacak tek bir genetik, çevresel veya enfeksiyöz neden henüz saptanmamıştır. Ancak, temelinde insülin direncinin var olduğu çeşitli kılavuzlar ve araştırmalar tarafından bildirilmiştir. İnsülin direnci ve sonucunda açığa çıkan hiperinsülinemi ile başlayan metabolik disfonksiyon neticesinde; dislipidemi, obezite, hipertansiyon, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı gelişerek metabolik sendromun komponentlerini oluştururlar.

Metabolik sendrom için birincil risk faktörü kilo artışıdır. İleri yaş, genetik faktörler, menopozal dönem, düşük gelir düzeyi, sigara ve alkol maruziyeti, fiziksel hareket eksikliği, yüksek kalorili diyet ile beslenme diğer risk faktörlerindendir. Framingham Kalp Çalışmasında tatlandırıcı içerikli içecek tüketimi ile metabolik sendrom arasında ilişki olduğu saptanmıştır (78).

2.2.7 Metabolik Sendromun Bileşenleri

2.2.7.1 Abdominal Obezite

Adipozopati, yağ dokusunun olumsuz anatomik ve patofizyolojik sonuçlarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Adipozopati, genetik olarak yatkın kişilerde yüksek kalorili beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı ile desteklenen patojenik yağ dokusu ile karakterize bir hastalıktır. Pozitif kalori dengesi ile beslenme sonucunda adiposit hipertrofisi gelişir. Adiposit hipertrofisi visseral yağlanma ve/veya ektopik yağ birikimine yol açar. Karaciğer, pankreas, kalp ve iskelet kası gibi vücut bölgelerinde fizyolojik olarak yağ depolanmaz. Bu bölgelerdeki yağ birikimi ektopik yağ birikimi olarak adlandırılır. Adipozopatide intraperitoneal ve retroperitoneal boşluklarda karaciğer, pankreas, kalp ve iskelet kasında yağ depolanır. Adiposit hipertrofisi ve visseral organ yağlanması, insülin direnci, inflamasyon, adipokin düzensizliğine yol açarak metabolik hastalığa doğrudan katkıda bulunan metabolizma ve bağışıklık anormallikleriyle sonuçlanabilir. Devam eden pozitif kalori dengesi doğrudan endotelial hücre disfonksiyonuna ve ateroskleroza zemin hazırlar ve

dolaylı olarak hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri yoluyla kardiyometabolik hastalığa yol açar (79).

İnsanlarda kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusu olmak üzere farklı işlevleri olan iki çeşit yağ dokusu vardır. İnsandaki en büyük yağ deposu beyaz yağ dokusudur. Beyaz yağ dokusu enerji homeostazına katkısı olan ve fazla enerjiyi depolayan endokrin bir organ olarak tanımlanır. Kahverengi adipoz doku memelilerde ve yeni doğanlarda termoregülasyonda görev alır. Kahverengi yağ dokusu uncoupling protein-1 (UCP-1) aracılığı ile hızlı bir şekilde enerjinin ısı olarak açığa çıkmasını sağlar. Beyaz yağ dokusu subkutan beyaz yağ dokusu ve visseral beyaz yağ dokusu olmak üzere iki ana bölgede depolanır. Kronik soğuk maruziyeti, egzersiz gibi birçok çevresel faktör ile beyaz yağ dokusunda kahverengi adipozitler gelişebilir. Bu süreçte beyaz yağ dokusunun "esmerleşmesi" adı verilir ve beyaz yağ dokusunda görülen bu kahverengi benzeri yağ hücrelerine "bej" veya "brite" adı verilir. İskelet kası tarafından salgılanan egzersize bağlı olarak salınan irisin hormonu beyaz yağ dokusu çekirdeğini uyararak kahverengi yağ dokusuna dönüşümü sağlar (80). Kahverengi yağ dokusunun hayati organlara kan temininde ve ısınma mekanizmasında, doğum esnasında ve sonrasında önemli görevleri bulunmaktadır (81). Beyaz yağ dokusu hormon üretimi, lipid deposu, bağışıklık sistemi ve bölgesel doku yapısını oluşturmada rol oynamaktadır. Visseral yağ dokusu iç organları çevreleyen adipoz doku iken subkutan yağ dokusu kalça ve uylukta bulunmaktadır. Vücutta visseral yağ düzeyinin artması, insülin direnci, dislipidemi, tip 2 diyabet, ateroskleroz, karaciğer yağlanması ve mortalite ile ilişkilidir (82). Cilt altı yağ dokusu birikimi ise insülin duyarlılığının artması ve tip 2 diyabet gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Beyaz yağ hücreleri, içinde depoladığı yağ damlasının büyüklüğüne bağlı olarak boyutu değişen hücrelerdir. Bu yağ damlası, hücre hacminin %90'ından fazla miktarını kapsayan trigliseritten meydana gelir. Beyaz yağ dokusunun bu özelliği ilk insanların besin maddelerini vücutlarında depolamalarını sağlayarak kıtlık zamanlarında hayatta kalma şanslarını arttırmıştır. Günümüzde ise yüksek kalorili besinlere kolay ulaşılabilme imkanına sahip oluşumuz kardiyovasküler hastalık, obezite, tip II diyabet gibi hastalıkların prevalansının yükselmesine sebep olmuştur. İnsanlarda kahverengi yağ dokusu aktivitesinin fazla olmasının düşük vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (83). Mitokondri kahverengi yağ dokusunun en önemli organelidir ve sayıca fazla miktarda bulunur. Beyaz yağ dokusunda kahverengi yağ dokusuna göre

daha az miktarda mitokondri bulunur. Obez insanlarda beyaz yağ dokuda bulunan mitokondriyal DNA miktarının azaldığı gözlenmiştir (84).

2.2.7.2 İnsülin Direnci

Metabolik sendromun patofizyolojisinde en yaygın kabul gören hipotez, insülin direncidir. İnsülin direnci, periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu endojen veya eksojen insüline karşı yanıt olmamasıdır. İnsülinin salgılandıktan sonra hedef hücrelerde etkisini gerçekleştirene kadar olan süreçte herhangi bir anomali, insülin direnciyle sonuçlanabilmektedir. İnsülin direnci ile metabolik (protein, yağ, glukoz metabolizmaları düzeyinde) veya mitojenik (DNA sentezinin etkilenmesi, gen transkripsiyonunda değişiklik, hücrenin büyüme ve farklılaşmasında bozulma) patolojiler meydana gelebilir (84).

Düşük doğum ağırlığı, fetal malnütrisyon, genetik faktörler, obezite, fiziksel inaktivite ve ileri yaş, insülin direncine neden olabilir. Normoglisemiye sağlayabilmek için insülin seviyesi yükselir. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemi ile birliktedir. İnsülin direncini belirlemede açlık plazma insülin yoğunluğu, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve HOMA indeksi kullanılabilir. Günümüzde insülin direncini saptamak için en sık HOMA formülü kullanılır. HOMA değeri 2,7'nin üzerinde ise insülin direnci mevcuttur (HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405). İnsülin direnci ile karaciğerde glukoz yapımı artar ve insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını azalır, hiperglisemi meydana gelir. Tip 2 DM'si olanlarda %60-75, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve sağlıklı popülasyonda %25 oranında insülin direnci görülür (85). Obezitesi olan her insanda insülin direnci mevcut değildir ve insülin direnci olanlarda da metabolik sendromun farklı fenotiplerde olabildiği tespit edilmiştir. Bu sebeple genetik alt yapının önemli olduğu bildirilmiştir. Değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda bunu desteklemektedir (86).

2.2.7.3 DM

Metabolik sendromun bileşenlerinden bir tanesi açlık kan şekerinin 100 mg/dL'den yüksek olmasıdır. Kronik hiperglisemi prediyabet ve aşikâr diyabet olarak ikiye ayrılır. Kan şekeri düzeyi normalden yüksek olmasına rağmen diyabet tanısı koymak için yeterince yüksek olmayan kişiler prediyabet olarak sınıflandırılır. Prediyabet kavramı içerisinde bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) yer alır. BAG, açlık kan şekerinin 100-125 mg/dL ve bozulmuş glukoz toleransı yemekten 2 saat sonra bakılan kan şekerinin 140-199 mg/dL aralığında olmasıdır. DM ve KVH için önemli risk faktörleri olan BAG ve BGT bir arada bulunabilir.

Diyabet, bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde önemli bir yere sahiptir ve günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Prevalansı tüm dünyada hızlı bir şekilde artış göstermektedir. IDF 2019 yılı için 20-79 yaş grubunda 463 milyon kişinin diyabetli olduğunu (%9,3) bildirmiştir. Uluslararası otoriteler 2030 yılı için 438 milyon kişinin diabetes mellitusa yakalanacağını öngörmüştür. Diyabetli birey sayısı 2019 yılında bu rakamlara çoktan ulaşmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan 374 milyon kişinin var olduğu da dikkate alınırsa, bu salgının yıllar içinde daha da artacağı öngörülmektedir (87). Diyabete bağlı mortalite sayısı, HIV/AIDS, Tüberküloz ve Sıtma gibi bulaşıcı hastalıklarının toplam mortalite sayısından daha fazladır.

Diyabet, insülinin etkisinin yetersizliği ya da insülin sentezinin eksikliği nedeniyle vücudun besinlerden yeterli yararlanamaması ile kendini gösteren polifaji, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi belirtileri olan metabolik bir bozukluktur.

Diyabete ilişkin semptomları olduğu düşünülen hastalarda Açlık Plazma Glukozu (APG), 2. saat PG (Plazma Glukozu), rastgele PG, 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve HbA1c ile tanı konulabilir. Önceki yıllarda standardizasyonundaki güçlükler sebebiyle HbA1c güvenli bir tanı ölçütü olarak kabul edilmemiştir. Son yıllarda standardizasyonunun iyileştirilmesi ile tanı ölçütü

olarak kabul edilmiştir. Günün herhangi saatinde ölçülebilmesi, stres, hastalık gibi durumlardan daha az etkilenmesi başlıca avantajlarından. HbA1c düzeyinin renal yetmezlikli hastalarda, hemoglobinopatilerde, akut kan kaybı durumunda, hipertrigliseridemi, hiperbilirubinemi, kronik alkolizm, opiat kullanımında, yüksek doz asetilsalisilik asit ve C vitamini kullanımında yanlış sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır (88).

Amerikan Diyabet Kurumu ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2011 yılında DM tanısında kriter olarak HbA1c düzeyi $\geq$ % 6.5 kabul etmiştir.



Tablo 4. Bozulmuş açlık glukozu , Bozulmuş glukoz toleransı . Aşikâr DM için tanı kriterleri (89)

	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	Aşikâr DM
Açlık PG (8 saat açlık)	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126mg/dl
OGTT 2. saat PG (75 g glukoz)	<140 mg/dl	149-199 mg/dl	149-199 mg/dl	≥200 mg/dl
Rastgele PG				≥ 200 mg/dl +Dişabet semptomu varlığı
HbA1c ≥ *				≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)

* Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.

DM tanısı için dört tanı kriterinden birinin olması yeterlidir. İzole BAG, izole BGT ve BAG+BGT tanısı için her iki kriterin de bulunması gereklidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1C: Glikozile hemoglobin, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

2.2.7.4 DİSLİPİDEMI

Metabolik sendromu olan hastalarda abdominal obezite ve insülin direnci etkisiyle dislipidemi meydana gelir. Obezite ve Tip 2 DM sıklığının giderek artması, dislipidemiye doğru orantılı olarak artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda Avrupa'daki her iki kişiden birinde, ülkemizde yetişkin popülasyonunun yaklaşık %80'inde dislipidemi olduğu gösterilmiştir (90,91). Dislipidemi, çeşitli genetik faktörlerin zemininde çevresel etmenlerle ortaya çıkan primer dislipidemi ve çeşitli etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan sekonder dislipidemi olarak ikiye ayrılır.

Sekonder dislipidemi nedenleri arasında hipotiroidizm, kolestatik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, obezite, Tip 2 DM, gebelik, aşırı alkol tüketimi ve ilaçlar yer alır. Dislipidemide LDL-K ve TG yüksekliği, ve azalmış HDL-K seviyeleri görülebilir. Metabolik sendromda tanı kriterlerine dahil olan dislipidemi kriterlerinde hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K yer alır. LDL-K sıklıkla normal düzeylerde olmasına rağmen aterojenik LDL alt gruplarında artış vardır.

İnsülin direnci varlığında hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz ve adipoz dokudan fazla miktarda FFA salınımını meydana gelir. Karaciğere gelen FFA'lardan trigliserit içeriği yüksek ve Apo B içeren VLDL-K yapılır. VLDL-K hepatik lipaz ve kolesterol ester transfer protein (CETP) tarafından LDL-K'e dönüştürülür. LDL-K aterojenik özelliktedir. Artmış enzim aktivitesi, antiaterojen özellikteki HDL-2'nin yıkımını da hızlandırır. TG'den zengin HDL-K, daha hızlı yıkılır. Bu nedenle TG yüksekliği olan bireylerde HDL-K düzeyi normale göre düşük saptanır.

Lipit düzeyleri için farklı ülkelerde farklı eşik değerler kullanılmaktadır. Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınladığı değerler baz alınır. Bu değerler Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Serum Lipit Düzeyleri

	Optimal (mg/dl)	Sınırdan yüksek(mg/dl)	Yüksek (mg/dl)
Apo B	<90 <80*		
TG	<150	150-499 (Hafif)	500-880 (orta) ≥880 (şiddetli)
HDL-K	≥60	Erkek 40-49 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
LDL-K	<100 <70*	130-159	>160 ≥190 (çok yüksek)
Total-K	<200	200-239	>240

*Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için HTG: Hipertrigliseridemi

Dislipidemik hastalar genellikle asemptomatik seyrettiği için erken tanı koymak amacıyla dislipidemi taraması yapılmalıdır. Dislipidemi tarama yaşı için evrensel ortak bir karar yoktur. Bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde ve erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda taramaya başlanmalıdır (92). Ülkemiz için de TEMD'in önerdiği şekilde tarama programı 20 yaş üzerindeki erişkin bireylerde beş yılda bir, 40 yaş üzerindeki erkeklerde iki yılda bir, ve 50 yaş üzerindeki veya postmenopozal dönemdeki kadınlarda iki yılda bir şeklinde önerilmektedir. 60 yaşından büyükler için ise cinsiyet ayrımı yapılmaksızın yılda bir kez tarama yapılmalıdır. Yıllık tarama yapılması gereken durumlar ise Tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus varlığı, aterosklerotik hastalık düşündüren muayene bulguları, birinci derece akrabalarda dislipidemi öyküsü, birinci derece yakınlarda erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, obezite, hipertansiyon, sigara içmek, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik böbrek hastalığı (eGFR<60 ml/dk), genetik dislipidemi düşündüren bulguların varlığı (ksantom, ksantelezma, arkus kornea), HIV enfeksiyonu bulunmasıdır.

2.2.7.5 Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), hem dünyada hem de ülkemizde sık görülen mortalite ve morbidite açısından önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre, tüm dünyada yaklaşık bir milyardan fazla hipertansif birey bulunmaktadır. Erkeklerin %25'i ve kadınların %20'si hipertansiyon tanısı almaktadır. Türkiye'de hipertansiyon prevalansı, Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'na göre erkeklerde %38, kadınlarda %53 bulunmuştur (93). Türk Hipertansiyon Prevalans 2 (PatenT 2) Çalışması'na göre hipertansiyon prevalansı %30,3 olup, ülkemizdeki bireylerin yaklaşık 1/3'ünü etkileyen bir durumdur (94). Metabolik sendromda hipertansiyon gelişiminin altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve henüz aydınlatılamamıştır. Visseral obezite, insülin direnci, renin anjiotensin aldosteron sistemi ve sempatik aktivite artışı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, artmış inflamatuvar mediatörler, endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) salınımlarında azalma, böbreklerde sodyum/su geri emiliminin artması, vazodilatatör özellikteki prostaglandinlerin sentezinde azalma ve obstrüktif uyku apnesinin metabolik sendromda hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (95). Tüm bunların yanında, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 "IGF-1" aracılığıyla, damar düz kaslarında proliferasyon meydana gelir. Böylece, damar lümeni daralır, periferik vasküler rezistans artar ve kan basıncında yükselme olur. Metabolik sendromu olan bireylerin üçte birinde kan basıncı yüksektir. Kronik bir hastalık olan hipertansiyon ise nefropati, retinopati, nöropati, vaskülopati gibi birçok uç organ hasarına neden olmaktadır. Kan basıncının regüle olması halinde bu hasarlar önlenabilmektedir. 18 yaş ve üzerindeki bireylerde hekim tarafından yapılan tekrarlanan klinik ölçümler sonucunda sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması durumunda hipertansiyon tanısı konulur. Metabolik sendrom tanı kriterlerinde yer alan kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg şeklindedir. 140/90 mmHg altındaki ölçümler ise Ortak Ulusal Komite'nin sekizinci bildirisine (The Eight Joint National Committee, JNC 8) ve Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji Dernekleri'ne (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology, ESH-ESC) göre aşağıdaki şekillerde sınıflandırılmıştır.

Tablo 6. JNC 8 Hipertansiyon Tedavi Kılavuzuna Göre Kan Basıncı Düzeylerinin Sınıflandırılması (96)

SINIF	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	veya	≥100

Çevresel etkenlere göre değişiklik gösteren kan basıncının uygun aralıkta sürdürülmesi, organ perfüzyonu için gereklidir. Kan basıncının değişiminde etkili olan faktörler; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve plazma volümüdür. Hipertansiyon tanısı alan olguların %90-95 kadarında etiyoloji belli değildir ve buna primer hipertansiyon denir. Olguların sadece %5-10'unda etiyoloji belirlenir ve buna sekonder hipertansiyon denir.

Primer hipertansiyonun etyolojisinin henüz aydınlatılamamasına rağmen birtakım kolaylaştırıcı faktörlerin olduğu tespit edilmiştir. Bu faktörler ileri yaş, genetik varyasyon, obezite, sedanter hayat tarzı, insülin direnci, alkol kullanımı, sodyum içeriği yüksek beslenme, düşük potasyum ve düşük kalsiyum içeren, düşük lifli, yüksek yağlı veya yüksek kolesterol içeren diyet, alkol ve sigara kullanımıdır (97).

Ailede KBH öyküsü olan bireyler, rutin tetkiklerde hipokalemi saptanan ya da hiperaldosteronizm belirtileri olan hastalar, uyku apnesi için risk faktörü olanlar, kan basıncını yükseltecek ilaç kullanımı olanlar (steroid olmayan antienflamatuarlar, sistemik ya da nazal dekonjestanlar, oral kontraseptifler, madde kullanımı, glukokortikoidler, eritropoetin, siklosporin vb.), kan basıncı regüle iken aniden kontrolden çıkan hastalar, 30 yaşından önce tanı alanlar, feokromositoma açısından şüphe uyandıracak semptomu olanlar, hipertansiyon evresi ile uyumsuz şiddette uç organ hasarı olanlar, ACEİ veya ARB başlanması sonrası >%30 kreatinin artışı olan bireylerde sekonder hipertansiyondan şüphelenilmeli ve hastalar bu tetkik edilmelidir (98).

2.2.7.6 Subklinik İnflamasyon

IL-6, TNF-alfa ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış, artmış adipoz dokunun bir göstergesidir. Akut faz reaktanı olan CRP, zeminde var olan subklinik inflamasyonu yansıtır ve bu sürecin DM, ateroskleroz gelişiminden ve plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, hiperglisemi, bel çevresi, obezite, TG yüksekliği, HDL-K düşüklüğü ve MetS komponentlerinin sayısı ile CRP düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. MetS varlığına bakılmaksızın, CRP'nin bağımsız olarak KVVH gelişme riskini öngördüğü düşünülmektedir. Bu nedenle Amerikan Kalp Birliği, MetS'li bireylerde KVVH riskini öngörmede CRP kullanımını önermektedir.

Obez bireylerde, zayıf olan kişilere göre adipoz dokudan daha fazla Tümör Nekrozis Faktör alfa salgılanmaktadır. Obez bireyler kilo verdiklerinde TNF alfa düzeyleri azalır. MetS'de TNF alfa düzeylerinin yüksek seyretmesi beklenmektedir. TNF alfa düzeyi, MetS bileşenlerinin sayısı arttıkça artar. Literatürde TNF alfanın TG düzeyi ve bel çevresi ile pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur.

İnterlökin 1B'nin genetik varyasyonları, MetS risk faktörleri ile ilişkilidir. IL-6, hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkinlik gösteren, HDL-K ile negatif yönde ve T2-DM ile pozitif yönde korelasyonu olan bir sitokindir. IL-10, önemli bir antiinflamatuvar sitokin olup insülin direnci, obezite ve MetS ile ilişkilidir. IL-18 ise IL-6 ve TNF alfa üretimiyle ilgili inflamatuvar kaskatta pozitif rol oynar. Avustralya'da yapılan bir çalışmada IL-18'nin MetS komponentlerinden HDL-K ile negatif, diğerleriyle pozitif yönde ilişkili olduğu belirtilmiştir. Adiponektin, antiinflamatuvar bir moleküldür. HDL-K ile pozitif yönde korelasyon gösterirken, vücut ağırlığı, bel çevresi, HOMA-IR, kan basıncı ve TG ile negatif yönde ilişki gösterir.

2.2.7.7 Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotel, normal koşullar altında birbirini dengeleyen vazokonstriktör (anjiyotensin II) ve vazodilatör (nitrik oksit) faktörler salgılayan endokrin bir organdır. Vasküler endotelin bu iki fonksiyonu arasındaki dengenin bozulması, endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Klinik olarak, metabolik sendrom ortaya çıkmadan önce endotel disfonksiyonunun var olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tespiti için en sık başvuru alan noninvaziv yöntem, brakial arter doppler ultrasonografisidir.

2.2.7.8 Hiperkoagülabilite:

Yağ dokusu tarafından sekresyonu artan sitokinler, dolaşımda artan yağ asitleri ve insülin direnci; karaciğer tarafından PAİ-1 ve fibrinojen üretimini artırır. Ayrıca, von Willebrand faktörü, faktör VII, faktör VIII gibi koagulan sistem bileşenleri de artar. Tüm bunlar protrombotik bir ortam hazırlar ve böylece makrovasküler hastalık riski artar. PAİ-1 düzeyleri, MetS bileşen sayısı ile korelasyon göstermektedir.

2.2.8 Metabolik Sendromda Yönetim ve Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde amaç, insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, tek başına metabolik sendromu tedavi edebilecek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi kilo kaybının sağlanması, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve sigaranın bırakılmasıdır. Metabolik sendromu olan hastalar kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM için risk altındadır. Metabolik sendrom tanısı alan her hasta 10 yıllık kardiyovasküler olay riski açısından değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesinde kan basıncı, total kolesterol, HDL, sigara kullanımı, yaş, cinsiyet ve bazen de DM gibi diğer risk faktörleri varlığı değerlendirilir. Kardiyovasküler olaylar yönünden düşük riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ilk basamak tedavidir. Risk yüksek ise ilaç tedavisi gerekebilir.

Metabolik sendromda %10' luk kilo kaybı ile tüm bileşenler kontrol altına alınabilir. Düzenli fiziksel aktivite ve %7'lik kilo kaybı, Tip 2 DM gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Kilo alımının önlenmesi için düzenli olarak her gün 45-60 dakika spor yapılmalıdır. Yüksek lifli diyet tüketilmelidir. Total kalorinin %20'sinden azı monoansatüre, %10'undan azı poliansatüre yağlardan oluşmalıdır. Proteinler total kalorinin %15'ini, karbonhidratlar total kalorinin %50-60'ını oluşturmaktadır. İnsülin direncini önlemek için metformin ve glitazonlar kullanılabilir. Ancak diabetes mellitusu olmayan metabolik sendromlu hastalarda bu ilaçların kullanımı için henüz onay yoktur. Diabetes mellitusu olan hastalarda ise kontrendikasyon yok ise ilk seçenek tedaviler metformin ve glitazonlardır. Hipertansiyon tedavisinde ilk basamak tuz kısıtlanmasıdır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin duyarlılığını artırır ve Tip 2 DM gelişimini önlerler. Ayrıca kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. Alfa-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Beta-blokerlerin kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları, tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Dislipidemi tedavisinde fibratlar, statinler kullanılabilir. HDL düşüklüğünü kontrol etmede düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılması en etkili yöntemdir. Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa orlistat kullanılabilir. Morbid obez olgularda cerrahi tercih edilebilir. Koroner arter hastalığı gelişmiş veya tip 2 diyabeti olan tüm hastaların asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğine 01.06.2023 - 01.12.2024 tarihleri arasında başvuran evre 1-4 KBH tanısı almış hastalarda 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamız için Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden KAEK 08.05.2023/02 karar sayılı etik kuruldan onay alındı. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü için Güç analizi için G*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) kullanıldı. Metabolik sendrom ile 24-saatlik sodyum düzeyleri arasında ilişkiye yönelik güç analizi için literatürde kullanılabilir bir veriye ulaşamamakla birlikte; metabolik sendromun temel komponentlerinden biri olan bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ile 24-saatlik sodyum düzeyleri arasındaki ilişkiye yönelik Han W ve arkadaşlarının bildirdiği veriler kullanıldı. İki grup arasında 24-saatlik sodyum için 60.8 mol/gün'lük farkın istatistiksel olarak anlamlılığı için $\alpha=0,05$ ve $\beta=0,20$ (güç=0.80 ve two-tailed) düzeyinde çalışmaya alınacak minimum gönüllü sayısı MetS olan ve olmayanlar için sırasıyla 48 ve 146 olarak hesaplandı.

Çalışmaya Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğine 01.06.2023-01.12.2024 tarihleri arasında başvuran evre 1-4 KBH tanısı ile takipli dahil etme/hariç tutma kriterlerine göre hastalara önce çalışma hakkında bilgi verilmiş ve sonra çalışmaya katılmayı kabul eden IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı almış 159 kişi ve kontrol için metabolik sendromu olmayan 60 kişi olmak üzere toplam 219 kişi dahil edildi. Metabolik sendromu olmayan hastalar Grup 1, metabolik sendromu olan diyabeti olmayan hastalar Grup 2, metabolik sendromu ve diyabeti olan hastalar Grup 3 olarak belirlendi. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküleri (anti-hipertansifler, anti-diyabetikler, statinler) kaydedildi.

18 yaş altında, polikistik over sendromu tanısı olan, karaciğer hastalığı olan ve gebe hastalar çalışma dışı bırakıldı. MetS tanısı koymak için son altı ay içerisinde bakılmış olan verilerden açlık kan şekeri, HDL-K, TG, LDL-K ve total kolesterol kan düzeyleri kaydedildi. Boy, kilo, kan basıncı ve bel çevresi ölçümleri not edildi.

Kan basıncı ölçümleri vizit sırasında hasta otururken, en az 5 dakika dinlendikten sonra kol bir yere dayanmış ve rahat bir şekilde iken (Omron M6 Comfort, 22x42 cuff) yapıldı. Bel çevresi, kişi ayakta iken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden, sabit gerilimli, destekli mezura ile ve hastanın bu bölgesi çıplakken ölçüldü. Hastalarda MetS tanısı IDF kriterlerine göre hesaplandı ve istatistik analizlerde bu verilere yer verildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda IDF kriterlerine göre konulan MetS tanısı esas alındı. Ayrıca hastaların rutinde bakılmış olan kan ve idrar tetkikleri (Hemogram, Glukoz, Üre, Kreatinin, GFR, ALT, AST, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL LDL Total protein, Albumin, Ürik Asit, Sodyum, Klor, Potasyum, Kalsiyum, Demir, Ferritin, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Fosfor, Parathormon, 24 saatlik idrarda sodyum, 24 saatlik idrarda protein, 24 saatlik idrarda albumin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi) kaydedildi. Diabetes mellitusu olmayan 110 hastanın insülin direncini belirlemek için en az 10 saatlik açlık sonrası hastalardan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Plastik tüplere konularak -40°C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Ölçüm aşamasında dondurulmuş plazmalar hızlıca 37°C eritilerek işleme hazır hale getirildi. Dondurularak saklanan plazma örneklerinin insülin değerleri Roche marka insülin kiti ile çalışıldı. İnsülin direncinin belirlenmesi amacı ile HOMA-IR hesaplandı. $[HOMA: \text{açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu } (\text{mg/dl}) / 405]$. Üst sınır 2,7 olarak alındı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS V23 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren nicel verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t-testi ve ANOVA testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Nitel verilerin karşılaştırılması Pearson ki-kare ve bonferroni testi ile yapıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile yapıldı. Veriler n (%), ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza Giresun Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniğine başvuran ve KBH tanısı olan 219 hasta alındı. Çalışmaya alınan 219 kişiden oluşan 3 grup şu şekilde teşekkül etmiştir:

Grup 1: Metabolik sendromu olmayan 60 hasta (%43.3'ü kadın, %37.6'sı erkek)

Grup 2: Metabolik sendromu olan ancak diabetes mellitusu olmayan 63 hasta (%44.4'ü kadın, %55.6'sı erkek)

Grup 3: Hem metabolik sendromu hem de diabetes mellitusu olan 96 hasta (%51'i kadın, %49'u erkek)

Çalışma grupları arasında ortalanca yaşları açısından anlamlı fark bulundu. ($p=0,001$) ve grup 3 ün ortalanca yaşı grup 1 'e göre daha yüksekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)(tablo 7)

Çalışma gruplarının biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında hemoglobin, platelet, kreatinin, ALT sodyum, kalsiyum, demir, demir bağlama, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, kolesterol, LDL-K, total protein, albumin, fosfor, parathormon, insülin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) (Tablo 7)

Açlık plazma glukoz seviyesi ortalaması 1. grupta; 92 (60 - 460) mg/dl, 2. grupta; 96 (75 - 292) mg/dl, 3 grupta 126 (77 - 313) mg/dl bulundu.

Metabolik sendromlu ve diyabeti olan hasta grubu ile kontrol grubu ve metabolik sendromu ve diyabeti olmayan kontrol grubu arasında açlık plazma glukoz seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ($p<0.01$, $p<0.01$). Grup 1 ile grup 3 arasında ürik asit değerleri anlamlı fark saptandı ($p < 0,010$)

Grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında glomerüler filtrasyon hızı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. ($p < 0,015$). Grup 1 ile grup 2 arasında üre değerleri açısından anlamlı fark saptandı ($5,81 \pm 1,83$ e karşı $6,93 \pm 1,69$ idi. ve $p < 0,038$). Grup 2 ile grup 3 arasında potasyum değeri açısından anlamlı fark saptandı. ($4,4 \pm 0,5$ e karşı $4,8 \pm 0,6$) $p < 0,003$) (Tablo 7)

HDL kolesterol düzeylerinin ortalaması şu şekildedir: 3. hasta grubunda 44 mg/dL (28 - 98 mg/dL aralığında), 2. hasta grubunda 41 mg/dL (27 - 85 mg/dL aralığında), ve kontrol grubunda 50 mg/dL (27 - 104 mg/dL aralığında). En yüksek HDL kolesterol düzeyi 2. hasta grubunda tespit edilmiştir. HDL kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubu ile 2. hasta grubu arasında ve her iki hasta grubu arasında ($p < 0,05$, $p < 0,05$) anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (Tablo 7)

Trigliserid düzeyleri ortalaması 3. hasta grubunda; 170 (32 - 575) mg/dl, 2. hasta grubunda; 172 (60 - 802) mg/dl ve kontrol grubunda; 109 (37 - 440) idi. En yüksek trigliserid düzeyleri ortalaması 2. hasta grubunda tespit edildi . Kontrol grubu ile 2. ve 3 . hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p < 0,001$) saptandı. (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arasında demografik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		
	n	Ortalama*	n	Ortalama*	n	Ortalama*	p
Yaş	60	55 (19 - 76)	63	59 (20 - 88)	96	63 (36 - 82)	<0,001b
Hemoglobin	57	14 (9 - 17)	62	14 (9 - 17)	89	13 (6 - 17)	0,243
MCV	57	87,7 ± 5	62	87,8 ± 4,9	89	85,2 ± 4,5	0,001bc
Platelet	57	284 ± 77	62	262 ± 69	89	266 ± 75	0,223
Glukoz	60	92 (60 - 460)	63	96 (75 - 292)	96	126 (77 - 313)	<0,001bc
Üre	59	40 ± 20	62	45 ± 26	92	51 ± 29	0,038b
GFR	58	80 (20 - 130)	63	60 (15 - 126)	91	58 (15 - 117)	0,015ab
Kreatinin	60	1,07 (0,55 - 9)	63	1,18 (0,54 - 4,59)	96	1,14 (0,49 - 3,81)	0,383
ALT	55	15 (7 - 53)	55	14 (5 - 30)	85	16 (5 - 144)	0,330
Sodyum	59	139 (134 - 145)	62	140 (126 - 145)	92	140 (130 - 144)	0,722
Klor	55	104 (95 - 111)	57	103 (93 - 113)	65	102 (95 - 110)	0,152
Potasyum	58	4,6 ± 0,6	60	4,4 ± 0,5	90	4,8 ± 0,6	0,003c
Kalsiyum	51	9,5 ± 0,5	48	9,4 ± 0,5	74	9,7 ± 0,8	0,122
Demir	48	75 ± 34	46	75 ± 29	61	76 ± 37	0,995
Demir Bağlama	47	243 ± 80	46	231 ± 67	61	252 ± 77	0,356
Ferritin	47	63 (8 - 343)	46	79 (14 - 1331)	59	77 (10 - 885)	0,308
TDBK	47	320 ± 70	46	309 ± 59	56	330 ± 63	0,249
Kolesterol	60	189 ± 54	62	200 ± 51	95	190 ± 53	0,424
Trigliserid	60	109 (37 - 440)	62	172 (60 - 802)	95	170 (32 - 575)	<0,001ab
HDL	60	50 (27 - 104)	62	41 (27 - 85)	95	44 (28 - 98)	<0,001ac
LDL	60	108 (48 - 294)	62	120 (25 - 324)	94	101 (20 - 265)	0,054
Total Protein	53	69,2 ± 7,3	49	70 ± 6,7	64	70,4 ± 5,7	0,574
Albumin	53	44 (25 - 51)	49	44 (22 - 68)	65	43 (26 - 67)	0,902
Ürik Asit	51	5,81 ± 1,83	46	6,93 ± 1,69	64	6,29 ± 1,85	0,010a
Fosfor	45	3,4 (2,6 - 5,1)	46	3,5 (2,2 - 5)	56	3,7 (2,3 - 5,4)	0,064
Parathormon	46	42 (15 - 198)	45	60 (15 - 445)	53	54 (12 - 303)	0,079

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±S.S., Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

a:Grup 1 ile Grup 2; b:Grup 1 ile Grup 3; c:Grup 2 ile Grup 3 arasında fark vardır.

Bel çevresi ve ağırlık, VKİ açısından üç grup arasında anlamlı fark saptandı. ($p < 0,001$) Grup 3 'ün bel çevresi 109 (82 - 138) cm ve ağırlığı 85 ± 14 kg grup 2 'nin bel çevresi 102 (85 - 165) cm ve ağırlığı 85 ± 14 kg saptandı. Kalça çevresi açısından grup 1 ile 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptandı. ($p = 0,001$). (Tablo 8.)

Tablo 8. Çalışmaya alınan her üç grubun demografik özellikleri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
	n	Ortalama	n	Ortalama	n	Ortalama	
Bel çevresi	58	88 (64 - 116)	61	102 (85 - 165)	96	109 (82 - 138)	<0,001abc
Boy (cm)	49	165 (135 - 181)	42	165 (95 - 181)	81	165 (122 - 183)	0,827
Ağırlık (kg)	46	72 ± 15	41	82 ± 12	81	85 ± 14	<0,001ab
Kalça Çevresi	45	103 ± 14	39	110 ± 8	65	114 ± 10	0,001bc
VKİ	46	$27 \pm 6,08$	39	$32 \pm 12,72$	79	$31,5 \pm 5,49$	<0,001

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ S.S., Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.
a:Grup 1 ile Grup 2; b:Grup 1 ile Grup 3; c:Grup 2 ile Grup 3 arasında fark vardır.

Gruplar arasında 24 saatlik idrarda sodyum atılımı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. En yüksek sodyum atılımı grup 2'deydi. 24 saatlik idrarda albumin değerinin ortalaması kontrol grubunda 95,3 (3 - 2778,5) idi. Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). 24 saatlik idrarda protein atılımı grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. 24 saatlik idrarda protein atılımı kontrol grubunda 261 (73 - 6460), grup 2'de 645 (23 - 5498) ve grup 3'te 425 (90 - 7742) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan her üç grubun 24 saatlik idrarda kreatinin, protein, sodyum, albumin değerleri

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
	n	Ortalama*	n	Ortalama*	n	Ortalama*	
24 sa İdrarda Kreatinin	60	1131 (180 - 4650)	63	1197 (130 - 7080)	96	1045 (280 - 2600)	0,347
24 sa İdrarda Protein	60	261 (73 - 6460)	63	645 (23 - 5498)	96	425 (90 - 7742)	0,015ab
24 sa İdrarda Sodyum	60	199 ± 85	63	229 ± 317	96	228 ± 105	0,576
24 sa İdrarda Kreatinin Klirensi	60	83 (10 - 291)	63	64 (10 - 278)	96	67 (16 - 170)	0,539
24 sa İdrarda Albumin	58	95,3 (3 - 2778,5)	52	382,8 (0,4 - 2702)	94	140,4 (4,8 - 2998)	0,041a

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±S.S., Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

a:Grup 1 ile Grup 2; b:Grup 1 ile Grup 3; c:Grup 2 ile Grup 3 arasında fark vardır.

HOMA modeliyle değerlendirilen insülin düzeyleri ortalaması şu şekildedir:

1. hasta grubunda 8,83 IU/ml (0,2-77,22), 2. hasta grubunda 10,96 IU/ml (1,44-102,3), ve 3. hasta grubunda 11,16 IU/ml (0,58-69,26). Üç grup arasında insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Her üç grubun HbA1c ortalaması şu şekildedir: 1. hasta grubunda 5,63 (4,89-13), 2. hasta grubunda 5,63 (4,86-6,3) ve 3. hasta grubunda 7,26 (4,5-12,01). $p<0.01$ bulundu. HbA1c açısından kontrol grubu ile metabolik sendromu ve diyabeti olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların İnsülin, HbA1C, HOMA indeksi ortalaması

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
	n	Ortalama*	n	Ortalama*	n	Ortalama*	
İnsülin	60	8,83 (0,2 - 77,22)	63	10,96 (1,44 - 102,3)	96	11,16 (0,58 - 69,26)	0,184
HbA1c	26	5,63 (4,89 - 13)	30	5,63 (4,86 - 6,3)	85	7,26 (4,5 - 12,01)	<0,001b c
HOMA İndeksi	60	2,17 (0,03 - 22,3)	63	2,6 (0,33 - 24)	96	3,87 (0,31 - 34,37)	<0,001b c

Tablo 11. Hasta gruplarının kullanmakta olduğu ilaçlar

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Tiyazid Diüretik	Kullanıyor	18 (30)	24 (38,1)	44 (45,8)	0,140
Loop Diüretik	Kullanıyor	4 (6,7)	5 (7,9)	12 (12,5)	0,422
Kalsiyum Kanal Blokeri	Kullanıyor	4 (6,7)	5 (7,9)	12 (12,5)	0,093
Beta Bloker	Kullanıyor	4 (6,7)	12 (19)	26 (27,1)	0,007b
Alfa Bloker	Kullanıyor	3 (5)	4 (6,3)	6 (6,3)	0,937
Potasyum Tutucu Diüretik	Kullanıyor	2 (3,3)	0 (0)	3 (3,1)	0,355
ACE-ARB	Kullanıyor	33 (55)	46 (73)	80 (83,3)	0,001b
İnsülin A	Kullanıyor	5 (8,3)	1 (1,6)	38 (39,6)	<0,001ac
Statin	Kullanıyor	12 (20)	7 (11,1)	32 (33,3)	0,004c
OAD	Kullanıyor	11 (18,3)	0 (0)	73 (76)	<0,001abc

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±S.S., Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

a:Grup 1 ile Grup 2; b:Grup 1 ile Grup 3; c:Grup 2 ile Grup 3 arasında fark vardır.

ACE-I: Anjiotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin II reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, OAD: Oral antidiyabetik

Çalışmaya alınan 219 kişi değerlendirildiğinde 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile yapılan korelasyon analizinde (Tablo-12), 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile potasyum düzeyi, bel çevresi, ağırlık, 24 saatlik idrarda protein, 24 saatlik idrarda kreatinin, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda albumin arasında pozitif yönde düşük düzeyde ilişki saptandı.

Gruplara ayrılarak incelendiğinde grup 2 de 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile , 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve albumin , hba1c, düzeyinde pozitif yönde düşük düzeyde ilişki saptandı (Tablo-12).

Gruplara ayrılarak incelendiğinde grup 3 de 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile 24 saatlik kreatinin klirensi ve kreatinin ile potasyum ,ağırlık ile pozitif yönde düşük düzeyde ilişki saptandı. Kalça çevresi ile negatif yönde düşük düzeyde ilişki saptandı (Tablo-12).

Tablo 12. 24 saatlik İdrarda Sodyum Atılımı ile Yapılan Korelasyon Analizi

	24 sa İdrarda Sodyum							
	Grup 1		Grup 2		Grup 3			
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,039	0,769	-0,080	0,534	0,052	0,617	-0,013	0,844
Hemoglobin	0,196	0,143	0,145	0,262	0,201	0,059	0,134	0,053
MCV	-0,101	0,453	-0,033	0,801	0,067	0,535	-0,025	0,723
Platelet	-0,138	0,306	0,226	0,077	-0,114	0,287	0,049	0,484
Glukoz	0,265	0,040	-0,014	0,912	-0,053	0,611	0,032	0,642
Üre	0,069	0,606	0,124	0,335	-0,140	0,182	0,042	0,547
GFR	-0,035	0,794	-0,037	0,773	0,183	0,083	0,001	0,989
Kreatinin	0,056	0,669	0,095	0,459	-0,124	0,229	0,026	0,698
ALT	0,167	0,222	0,014	0,917	0,084	0,446	0,039	0,589
Sodyum	-0,030	0,822	0,135	0,294	0,173	0,098	0,105	0,125
Klor	-0,159	0,247	0,107	0,429	-0,036	0,774	0,017	0,821
Potasyum	0,244	0,065	0,220	0,092	0,213	0,044	0,169	0,014
Kalsiyum	0,067	0,642	-0,181	0,220	-0,192	0,101	-0,109	0,155
Demir	-0,021	0,887	-0,085	0,575	0,040	0,758	-0,030	0,714
Demir Bağlama	0,222	0,133	-0,037	0,805	0,123	0,345	0,037	0,653
Ferritin	-0,098	0,512	0,007	0,962	-0,116	0,381	-0,011	0,889
TDBK	0,244	0,098	-0,091	0,549	0,130	0,339	0,012	0,883
Kolesterol	-0,024	0,857	-0,014	0,917	-0,167	0,105	-0,046	0,500
Trigliserid	-0,094	0,475	0,051	0,694	-0,038	0,713	0,030	0,658
HDL	-0,005	0,972	-0,179	0,163	-0,115	0,265	-0,118	0,082
LDL	0,065	0,624	0,015	0,906	-0,141	0,175	-0,019	0,786
Total Protein	0,197	0,157	0,025	0,865	0,165	0,192	0,074	0,346
Albumin	0,122	0,384	-0,075	0,610	0,218	0,082	0,018	0,816
Ürik Asit	0,146	0,305	0,226	0,131	-0,234	0,062	0,098	0,214
Fosfor	-0,137	0,370	0,192	0,202	0,127	0,349	0,124	0,136
Parathormon	0,060	0,692	0,057	0,708	-0,154	0,271	0,027	0,748
İnsülin	0,026	0,845	0,060	0,641	-0,053	0,609	0,030	0,654
HbA1c	0,375	0,059	0,376	0,040	-0,043	0,699	0,032	0,705
HOMA İndeksi	0,132	0,315	0,059	0,646	-0,045	0,664	0,034	0,613
Bel çevresi	0,216	0,104	0,140	0,283	0,181	0,077	0,154	0,024
Boy (cm)	0,287	0,046	0,090	0,572	0,182	0,105	0,108	0,160
Ağırlık (kg)	0,271	0,069	0,240	0,130	0,287	0,009	0,216	0,005
Kalça Çevresi	0,055	0,721	0,230	0,160	-0,356	0,004	0,051	0,539
24 sa İdrarda Kreatinin	0,299	0,020	0,112	0,381	0,604	<0,001	0,210	0,002
24 sa İdrarda Protein	-0,037	0,779	0,340	0,006	0,041	0,693	0,171	0,011
24 sa İdrarda Kreatinin Klirensi	0,118	0,370	0,077	0,548	0,527	<0,001	0,163	0,016
24 sa İdrarda Albumin	0,006	0,963	0,384	0,005	0,064	0,543	0,225	0,001

Çalışmaya alınan 219 hastadan diabetes mellitusu olan 96 hasta dışarıda bırakılarak homa -ır düzeyine göre ikiye ayrıldığında HOMA <2.7 nin altında olan 62 kişinin yaş ortalaması 56 (19 - 82) HOMA >2,7 olan 48 kişinin yaş ortalaması 57 (29 - 88) idi. İki grubun yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo.13 HOMA Düzeyine Göre Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

	n	HOMA <2.7	HOMA >2.7	p
		Ortalama*	Ortalama*	
Yaş	62	56 (19 - 82)	57 (29 - 88)	0,433
Cinsiyet	Kadın	25 (40,3)	22 (45,8)	0,562
	Erkek	37 (59,7)	26 (54,2)	

HOMA modeliyle değerlendirilen insülin düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 6,93 (1,44 - 12,3) hasta grubunda; 16,66 (3,95 - 102,3) IU/ml bulundu. İki grup arasında insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 14).

Kontrol grubunda ağırlık ortalaması 69 ± 45 kg hasta grubunda ağırlık ortalaması $5,6 \pm 0,35$ kg olarak saptandı. İki grup arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 14).

Kontrol grubunun kalça çevresi ortalaması 99 ± 60 cm hasta grubunun kalça çevresi 110 ± 10 cm olarak saptandı.İki grup arasında kalça çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 14).

Grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında VKİ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. HOMA Düzeyine Göre İnsülin Düzeyleri ve Antropometrik Ölçümler

	HOMA <2.7		HOMA >2.7		p
	n	Ortalama*	n	Ortalama*	
İnsülin	62	6,93 (1,44 - 12,3)	48	16,66 (3,95-102,3)	<0,001
HbA1c	24	5,33 ± 4,86	21	5,6 ± 0,35	0,328
HOMA İndeksi	62	1,58 (0,33 - 2,63)	48	3,82 (1,04 - 24)	<0,001
Bel çevresi	61	93 ± 65	46	99 ± 17	0,151
Boy (cm)	43	165 (149 - 181)	37	165 (95 - 181)	0,343
Ağırlık (kg)	41	69 ± 45	35	82 ± 15	0,020
Kalça Çevresi	43	99 ± 60	33	110 ± 10	0,008
VKİ	72	28,13 ± 5,65	92	32,1 ± 9,37	<0,001 ab

*Normal dağılım gösteren veriler ortalama±S.S., Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

a:Grup 1 ile Grup 2; b:Grup 1 ile Grup 3; c:Grup 2 ile Grup 3 arasında fark vardır.

24 saatlik idrarda sodyum atılımı ortalaması kontrol grubunda 187 (25 - 444) hasta grubunda 202 (37 - 2618) idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. HOMA Düzeylerine Göre 24 Saatlik İdrarda Elektrolit Ve Protein Atılımının Karşılaştırılması

	HOMA <2.7		HOMA >2.7		p
	n	Ortalama*	n	Ortalama*	
24 sa İdrarda Kreatinin	62	1130 (130 - 4650)	48	1304 (130 - 7080)	0,458
24 sa İdrarda Protein	62	290 (23 - 5295)	48	556 (23 - 6460)	0,119
24 sa İdrarda Sodyum	99	187 (25 - 444)	120	202 (37 - 2618)	0,179
24 sa İdrarda Kreatinin Klirensi	99	65 (10 - 291)	120	71 (10 - 187)	0,684
24 sa İdrarda Albumin	91	136,2 (0,4 - 2998)	113	146,6 (0,4 - 2778,5)	0,133

Diabetes mellitusu olmayan 109 hasta değerlendirildiğinde 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile 24 saatlik idrarda albumin, 24 saatlik idrarda protein ve hba1c arasında düşük düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 16).

İnsülin direnci saptanmayan grupta 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile hemoglobin, ağırlık, 24 saatlik idrarda kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi arasında pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 16).

İnsülin direnci saptanan grupta ise 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile potasyum, 24 saatlik idrarda kreatinin, 24 saatlik idrarda protein ve 24 saatlik idrarda albumin atılımı ile düşük düzeyde pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 16).



Tablo 16. HOMA Düzeyine Göre 24 Saatlik İdrarda Sodyum Atılımı İle Korelasyon Analizi

	24 sa İdrarda Sodyum					
	HOMA < 2.7		HOMA > 2.7			
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,044	0,663	-0,025	0,787	-0,043	0,653
Hemoglobin	0,259	0,013	0,098	0,297	0,139	0,156
MCV	0,049	0,642	-0,018	0,847	-0,033	0,736
Platelet	0,076	0,473	0,050	0,597	0,118	0,230
Glukoz	0,001	0,988	-0,001	0,991	0,008	0,932
Üre	-0,152	0,138	0,101	0,281	0,122	0,207
GFR	0,176	0,086	-0,052	0,582	-0,051	0,601
Kreatinin	-0,086	0,398	0,127	0,168	0,067	0,490
ALT	0,158	0,138	0,005	0,963	0,026	0,802
Sodyum	0,270	0,007	0,083	0,373	0,108	0,266
Klor	0,014	0,900	0,052	0,619	0,075	0,454
Potasyum	0,037	0,722	0,222	0,018	0,169	0,083
Kalsiyum	0,131	0,241	-0,198	0,060	-0,126	0,244
Demir	0,033	0,777	-0,061	0,595	-0,061	0,580
Demir Bağlama	0,186	0,111	-0,024	0,834	-0,002	0,982
Ferritin	-0,166	0,158	0,080	0,487	0,008	0,941
TDBK	0,205	0,084	-0,092	0,426	-0,038	0,733
Kolesterol	-0,070	0,489	-0,045	0,625	-0,005	0,955
Trigliserid	0,118	0,244	-0,008	0,933	0,052	0,594
HDL	-0,137	0,175	-0,120	0,194	-0,144	0,136
LDL	-0,058	0,567	-0,005	0,957	0,031	0,749
Total Protein	0,149	0,188	0,026	0,809	0,051	0,627
Albumin	0,110	0,333	-0,032	0,768	-0,035	0,741
Ürik Asit	0,022	0,845	0,160	0,150	0,200	0,063
Fosfor	-0,030	0,802	0,165	0,155	0,141	0,211
Parathormon	-0,123	0,312	0,070	0,554	0,069	0,539
İnsülin	0,037	0,718	-0,024	0,798	0,053	0,581
HbA1c	0,124	0,354	-0,023	0,839	0,334	0,025
HOMA İndeksi	0,039	0,698	-0,021	0,816	0,057	0,553
Bel çevresi	0,186	0,066	0,140	0,131	0,161	0,097
Boy (cm)	0,132	0,256	0,114	0,268	0,108	0,342
Ağırlık (kg)	0,359	0,002	0,170	0,099	0,225	0,050
Kalça Çevresi	0,107	0,382	0,010	0,932	0,152	0,189
24 sa İdrarda Kreatinin	0,365	<0,001	0,180	0,049	0,128	0,183
24 sa İdrarda Protein	0,083	0,417	0,242	0,008	0,251	0,008
24 sa İdrarda Kreatinin Klirensi	0,336	0,001	0,136	0,139	0,054	0,576
24 sa İdrarda Albumin	0,105	0,322	0,286	0,002	0,326	0,001

6. TARTIŞMA

İnsanlarda renal sodyum atılımı karmaşık mekanizmalarla kontrol edilir. Günlük 500 gramın üzerinde filtre edilen sodyumun % 95 kadarı nefron boyunca geri emilir ve sadece 4 gramı idrarla atılır. Bu miktar yaklaşık olarak normal tuz içeren bir diyetle alınan kadardır. Atrial natriüretik peptid, aldosteron, anjiotensin-2, arjinin vazopressin, insülin ve endotelin gibi bir çok peptid ve hormon distal ve toplayıcı kanallarda sodyumun geri emilimi kontrol eder. Kronik böbrek hastalarında diyetle sodyum alımı ve idrarda sodyum atılımı ile ilgili yapılan bir çalışmada oral tuz alımı ile idrarda sodyum atılımı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca eGFR düzeyi daha düşük olan ileri evre kronik böbrek hastalarında 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi ve spot idrarda sodyum düzeyi daha düşük saptanmıştır (99).

Metabolik sendrom, patogeneğinde insülin direncinin etkili olduğu ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan abdominal obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi risk faktörlerini içeren ölümcül bir endokrinopatidir. Genel toplumda idrarda sodyum atılımı ile insülin direnci ve metabolik sendrom ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur (100).

Kronik böbrek hastaları, kardiyovasküler hastalıklar açısından genel topluma kıyasla daha yüksek bir risk taşıyan özel bir hasta grubunu oluşturur. Ancak, bu hastalarda yüksek sodyum atılımı ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın temel hedefi, kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde günlük idrar sodyum atılımının metabolik sendrom ve insülin direnci üzerindeki potansiyel etkilerini derinlemesine anlamaktır.

A. Abacı ve ark. yaptığı Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı ile ilgili verilerin meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı %43.3 bulunmuştur (101). Çalışmalar metabolik sendromun etnik yapıyla ilgili olduğunu göstermektedir. Fakat aynı etnik yapıdaki ülkeler arasında metabolik sendrom prevalansının farklı olması ülkelerin sosyoekonomik düzeyinde etkili olduğunu göstermektedir. Örneğin bizim ülkemizdeki metabolik sendrom sıklığı İran, Güney Asya ile benzer ancak Amerika Birleşik Devletleri, Kore, Çin, Japonya gibi ülkelere göre daha yüksektir.

Sankar D. Navaneethan ve ekibinin gerçekleştirdiği bir çalışmada, 25,868 kronik böbrek hastası olan grupta yaklaşık %60, yani 15,605 hasta, metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (102). Mauro Boronat ve ark. tarafından yapılan bir önceki araştırmada incelenen 167 kronik böbrek hastasının metabolik sendrom görülme sıklığı %68,9 olarak belirlenmiştir (erkeklerde %65,2, kadınlarda %73,3). Çalışma grubundaki katılımcılarda diabetes mellitusun olmaması dikkat çekicidir. Diabetes mellitus, metabolik sendrom gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve eğer bu hastalara ait bir alt grup diabetes mellitus içerseydi, metabolik sendromun prevalansı daha da yüksek olabilirdi (103).

Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak, metabolik sendromun kronik böbrek hastalarında sıklığı genel topluma göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak, çalışmamızın kesitsel doğası ve örneklem büyüklüğündeki kısıtlamalar, elde edilen sonuçların genel toplumu tam olarak yansıtmayabileceğini göstermektedir. Kronik böbrek hastalığının etyolojisinde ilk sıralarda yer alan diabetes mellitus ve hipertansiyon ise metabolik sendromun ana bileşenlerindendir.

Diabetes mellitus insülin direnci ile hipertansiyon ise yüksek sodyum alımı ile ilişkilidir. Donovan ve ark. yaptığı çalışmada yüksek tuz alımının dolaşımdaki serbest yağ asitlerini arttırdığı ve dolayısı ile insülin direncine yol açtığından bahsedilmiştir (104). Arya M ve ark. yaptığı çalışmada genç zayıf ve normotansif bireylerde tuz duyarlılığının insülin direnci ile ilişkili olduğundan bahsedilmiştir. Bu bireylerde hipertansiyon gelişmeden önce insülin direnci varlığı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çeşitli araştırmalarda metabolik sendrom varlığının kronik böbrek hastalığı gelişme riskini 1,4 ila 2,5 kat arttırdığını göstermiştir.

Tüm bunlar kronik böbrek hastalarındaki metabolik sendrom sıklığının neden yüksek olduğunu açıklayabilir (105).

Çalışmamızda 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diabetes mellitusu olmayan hastalar insülin direncine göre iki gruba ayrıldığında gruplar arasında sodyum atılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. 2009 ile 2011 yılları arasında yapılan bir araştırmada, 17.541 Koreli yetişkinde metabolik sendrom ile 24 saatlik idrarla sodyum atılımı arasındaki ilişki incelendi. Sonuçlar, metabolik sendromu olanların tahmini 24 saatlik idrarda sodyum atılımının, olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdi (106).

Bu bulgulara ek olarak, 2018 ile 2021 yılları arasında Lu Yin ve ekibinin 59.292 katılımcıyı içeren bir çalışmada, 24 saatlik idrarda sodyum atılımında birim artışın, MetS insidansında %25'lik bir artışla ilişkilendirildiği bulunmuştur (107). Ayrıca, Hoffman ve Cubeddu'nun 2002-2006 yılları arasında toplam 766 katılımcıyı (251 erkek, 515 kadın) içeren bir incelemesinde katılımcıların 256'sında metabolik sendrom mevcuttu. İdrarda sodyum atılımı metabolik sendromlu bireylerde belirgin bir şekilde yüksekti (108).

2014 yılında Ünal ve ekibinin gerçekleştirdiği incelemede renal transplantasyonlu 76 hastada metabolik sendrom %68,4 oranında saptandı. Metabolik sendromu olan hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre günlük idrarla sodyum atılımı anlamlı derecede yüksekti (109).

Kuzey Çin'de yaşayan 1906 katılımcının verilerini analiz eden bir inceleme, idrarda sodyum atılımı ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki tespit etti. Bu çalışmada, 24 saatlik idrar sodyumunda meydana gelen 100 mmol'lük bir artışın, Metabolik Sendrom (MetS) olasılığını %29 artırdığı belirlendi. Ancak, araştırmanın kesitsel olması, idrar sodyumunun tek bir ölçümle değerlendirilmiş olması, bireylerde günlük sodyum alımının günlük olarak değişken olması, rastgele ölçüm hatalarına neden olabilir ve bu da ilişkiyi yanıltıcı hale getirebilir. Ayrıca, katılımcıların MetS bileşenlerine tanı konulduktan sonra sodyum alım alışkanlıklarının değişebileceği göz önüne alındığında, zaman içinde sodyum alım alışkanlıklarındaki değişikliklere dair veri eksikliği nedeniyle oran değerinin hafifçe düşük olabileceği unutulmamalıdır. Bu çalışmada, sodyum alımının MetS üzerindeki

etkisinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için enerji alımının yanı sıra gıda tüketim miktarı gibi çeşitli diyet faktörleriyle ilişkilendirilmesi önemlidir. Son olarak, bu çalışmada lipid anormalliklerine (yüksek trigliserit ve düşük HDL-kolesterol) yönelik ilaç tedavisine dair bilgi eksikliği, MetS'nin hafif bir yanlış sınıflandırılmasına neden olabilir (110).

Önceki çalışmalardan biri olan Brezilya'da yapılan bir inceleme, metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında idrar sodyum atılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Günlük elektrolit alımının biyokimyasal belirteci olarak 12 saatlik bir süre boyunca toplanan gece idrarının kullanılmış olması çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir (111).

Sodyum atılımı, bir dizi faktörle ilişkilidir. Bu faktörler arasında genetik predispozisyon, diyet alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi, kullanılan ilaçlar, gastrointestinal bozukluklar ve böbrek fonksiyonu bulunmaktadır. Literatürde sodyum atılımının uyku süresi, mevsimsel değişiklikler ve günlük ritimlere bağlı olarak değişiklik gösterdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, insülinin renal tübüler etkilerine dair yapılan çalışmalar da, sodyum atılımını etkileyen bir diğer önemli faktörü ortaya koymaktadır. İnsülin konsantrasyonundaki artış sodyum atılımını belirgin şekilde azaltmaktadır (112).

Kronik böbrek hastalarında yapılan incelemelerde idrarda sodyum atılımının sağlıklı insanlarınkine benzer şekilde olduğundan bahsedilmiştir. Bu adaptasyon mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, son araştırmalar, idrar arginin vazopressinin (AVP) toplama kanallarındaki antidiüretik etkisini inhibe edebileceğini öne sürmektedir. (113) Her ne kadar bazı araştırmalarda kronik böbrek hastalarında tuz alımı ile idrar sodyumu atılımı pozitif bir korelasyon gösterse de, böbrek fonksiyonlarının genel toplumdan farklı olduğu ve kullanılan bazı antihipertansif ilaçların idrar sodyum atılımını farklılaştırabileceği düşünüldüğünde, kronik böbrek hastalarında idrar sodyumunu uygun bir gösterge olmayabilir.

Ayrıca, gruplar arasında örneklem büyüklüğündeki dengesizlik ve idrarda sodyum atılımının tek ölçümle değerlendirilmiş olması sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta grupları incelendiğinde, ilaç kullanımı konusundaki dikkat çekici artış, Grup 3'ün tiyazid diüretik, loop diüretik ve ACE-ARB kullanım oranlarına işaret ederek, bu ilaçların sodyum atılımı üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğine işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızda sodyum atılımı ile MS'in bileşenlerinden olan bel çevresi ve ağırlık arasında pozitif yönde ilişki saptandı. İdrarda sodyum atılımı arttıkça obezite ve bel çevresinde artış mevcuttu. Irene s. ve ark tarafından yapılan incelemede de bel çevresi ve ağırlık ile idrar sodyumu arasında pozitif yönde ilişki tespit edilmiştir(108).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KBH hastalarına ilişkin prospektif bir kohort çalışmasında, en yüksek sodyum atılımına sahip olanlar aynı zamanda en yüksek bel çevresi; yağsız vücut kitle indeksine sahipti (114).

Koreli yetişkinlerde yapılan çok merkezli bir çalışma, 24 saatlik idrarla sodyum atılımı ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki, bel çevresi ve vücut kitle indeksi gibi obezite parametrelerini içermekte olup, enerji alımı gibi potansiyel kafa karıştırıcı faktörlere göre düzeltilmiştir. Yani, sodyum atılımının artışı ile bel çevresi ve vücut kitle indeksi arasında bir ilişkinin varlığı, diğer etkileyici faktörler kontrol edildikten sonra dahi devam etmektedir (115).

Metabolik sendrom ve insülin direnci ile idrar sodyum atılımını inceleyen kesitsel bir çalışmada, sodyum atılımı ile metabolik sendromun kan basıncı, bel çevresi, BMI, trigliserit ve açlık glukozu gibi tüm bileşenleri arasında pozitif bir ilişki, sodyum atılımı ile HDL arasında ise ters bir ilişki bulunmuştur (116). Bu çalışmada, glomerüler filtrasyon hızının düşük olması nedeniyle sodyum atılımını etkileyebileceği düşünüldüğünden, düşük glomerüler filtrasyon hızına sahip katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak, bizim çalışmamız kronik böbrek hastaları üzerinde gerçekleştirildiği için, çalışma gruplarındaki farklılıklar ve glomerüler filtrasyon hızlarındaki potansiyel değişkenlikler nedeniyle farklı sonuçlar

elde edilmiş olabilir. Ayrıca, glomerüler filtrasyon hızları farklı olsa bile, her iki çalışmada da, idrar sodyum atılımı ile bel çevresi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Brezilya’da yapılan incelemede idrar sodyum atılımı ile bel çevresi arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Sınırlı kanıta sahip bir alan olmasına rağmen, yapılan kesitsel bir çalışmada idrarda sodyum atılımı yüksek olan deneklerin daha ağır ve daha yüksek BMI’ye sahip olduğu gösterilmiştir (117).

Buna ek olarak, DONALD (Dortmund Nutrition and Anthropometric Longitudinally Design) çalışmasında 364 çocuk ve ergen arasında idrarla sodyum atılımı ile vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesindeki artış arasında pozitif bir ilişki tespit edildi (118).

Bangladeş’in güneybatısındaki kıyı ve orta bölgelerdeki topluluklarda gerçekleştirilen bir araştırmada, 20 yaş ve üzeri 1833 kişinin verileri kullanıldı. Yüksek sodyum atılımına sahip bireyler, düşük sodyum alan bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek kilo, boy, BMI ve bel çevresine sahipti (119).

İran’da idrarla sodyum atılımı yetişkinlerde yağlanmanın antropometrik göstergeleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada daha fazla sodyum atılımı, daha fazla vücut ağırlığı, BMI, bel çevresi kalınlığı ve ilişkilendirildi (120).

Fonseca-Alaniz ve diğerleri, hayvan modeli çalışmalarında sodyumun enerji alımından bağımsız olarak glikoz ve insülin metabolizmasını etkileyebileceğini öne sürdüler; bu da yağ kütlelerinde değişikliklere neden olabileceği anlamına gelmektedir(121).

Sodyum ve obezite arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ancak, bilinen bazı mekanizmalar arasında, susuzluğu gidermek amacıyla artan sodyum alımının ardından daha fazla miktarda şekerle tatlandırılmış içecek tüketilmesi bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, tuzlu yiyeceklerin daha lezzetli olması, aşırı yeme eğilimini teşvik edebilir (122). Diğer potansiyel

mekanizma, yüksek tuz tüketen bireyler arasında daha sedanter bir yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarında olumsuz tercihler gibi sağlıklı olmayan alışkanlıkların bulunması olabilir. Tüm bunlar tuz tüketiminin bir göstergesi olan idrarda tuz atılımı ile obezite ve bel çevresi arasındaki doğrusal ilişkiyi desteklemektedir.

KBH'li hastalarında yapılan çalışmalar olumsuz böbrek sonuçlarının bir göstergesi olarak proteinürinin önemini ortaya koymuştur. Epidemiyolojik çalışmalar, proteinürinin, kardiyovasküler olay riskinin arttığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda yer alan 219 katılımcının değerlendirilmesi sonucunda, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile protein ve albumin arasında anlamlı bir pozitif ilişki ortaya konmuştur. Ayrıca, literatürde yapılan birçok kesitsel çalışma, idrar sodyum atılımı ile proteinüri ve albuminüri arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (123–131). Biz çalışmamızda klinik açıdan anlamlı potansiyel farklılıklar olabileceğinden, analizimizi diyabetin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırdık.

Diabetes mellitusu olmayan 96 hasta dışarıda bırakıldığında dahi, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile 24 saatlik idrarda albumin ve protein arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. İlginç bir bulgu olarak, bu hastalar insülin direncine göre iki gruba ayrıldığında, insülin direnci olan grupta idrarda sodyum atılımı ile proteinüri ve albumin arasında ilişki gözlenirken, diğer grupta bu ilişki belirgin değildir.

Çin'in Jiangsu kentinde kronik böbrek hastalığı olan hastalarda idrarla sodyum atılımının özellikleri inceleyen bir araştırmada bizim çalışmamıza paralel olarak idrarda sodyum atılımı ile protein arasında pozitif korelasyon saptandı. Bizim çalışmamızla uyumu olarak 800 hastanın dahil edildiği bu çalışmada yaş, eGFR, serum kreatinin ve serum albümini ve idrarla sodyum atılımı dahil olmak üzere diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar anlamlı bir farklılık yoktu (130).

Bu bağlamda, literatürde benzer konulara odaklanan bir çalışma, Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) çalışması kapsamında toplam 3,680 katılımcının verilerini içermekte olup, geniş bir coğrafi dağılıma sahip ve farklı merkezlerden

toplanan verilerle güçlü bir temele dayanmaktadır. Bulgular, idrar sodyum seviyeleri ile proteinüri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (129). Özellikle, diyabeti olmayan katılımcılarda, yüksek idrar sodyumu ile artan proteinüri arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Bu sonuçlar, kronik böbrek hastalarında sodyum alımının proteinüri üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir perspektif sunmaktadır.

Li Fan ve ekibi tarafından gerçekleştirilen 2014 tarihli bir incelemede, özellikle diyabetik olmayan kronik böbrek hastalarında idrarda sodyum atılımı ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmanın sağlamlığını artıran önemli güçlü yönler arasında başlangıçta yapılan 3-4 adet 24 saatlik idrar toplama süreci ve takip sırasında elde edilen çeşitli 24 saatlik idrar örnekleri bulunmaktadır. Bu yöntemler, maruz kalma değişkeninin doğru belirlenmesine olanak tanıyarak çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır (127).

Tamamı Hollanda'nın Groningen şehrinin sakinlerinden oluşan, yaşları 28-75 arasında değişen 7850 kişiden oluşan genel nüfustan oluşan bir kohort çalışması daha yüksek sodyum alımını yansıtan yüksek idrar sodyum atılımının, idrar albümin atılımındaki artışla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (126). Bu ilişki BMI tarafından değiştirilir. Aynı sodyum alımı için obez ve hatta hafif fazla kilolu kişilerin idrar albümin atılımı zayıf kişilere göre daha yüksektir.

Çin'deki 18-69 yaş arası bireylerde mikroalbuminüri ile 24 saatlik idrarla sodyum atılımı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma gerçekleştirildi Zhejiang Eyaleti'nde, katılımcılar katmanlı, çok aşamalı ve rastgele örnekleme yöntemiyle seçildi. Sodyum atılımındaki her 1 gram artış, 24 saatlik idrar albümin atılımıyla (1,16 mg/24 saat; %95 GA 0,38-1,93) anlamlı bir şekilde ilişkilendi. Kardiyovasküler hastalığı olan ve herhangi bir antihipertansif ilaç, diüretik, vazodilatör veya sedatif ilaç kullanan kişiler, çalışmanın sağlamlığını değerlendirmek için duyarlılık analizlerinin dışında tutuldu (131).

2011 yılında gerçekleştirilen Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (KNHANES V-2) verilerini kullanan bir araştırma, 24 saatlik idrarla sodyum atılımı ile albüminüri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Bu ilişki, yaş, cinsiyet, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi faktörlere yapılan düzeltmelerden sonra bile devam etmiştir. Ancak, çalışmanın çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, araştırmanın kesitsel olması nedeniyle nedensellik değerlendirmesi yapılamamıştır. Ayrıca, idrar sodyum atılımını etkileyebilecek spesifik ilaç öyküsüne dair bilgiler bulunmamaktadır. Diğer bir sınırlama ise idrar sodyum atılımının 24 saatlik toplamayla değil, rastgele idrar numunesinden yapılan bir tahminle belirlenmiş olmasıdır. Bu sınırlamalara rağmen, araştırma, ülke çapında temsili bir örneklemin gücü ve tahmini 24 saatlik idrarla sodyum atılımının albüminüri varlığıyla açık bir şekilde ilişkilendirilmesiyle sodyum alımının albüminüri gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (125).

Vedovato ve ark. Düşük sodyum diyetinden yüksek sodyum diyetine geçişin, mikroalbuminüri olan tip 2 diyabet hastalarında kan basıncında, vücut ağırlığında ve albüminüride artışa yol açtığını, ancak mikroalbuminüri olmayan tip 2 diyabet hastalarında herhangi bir değişiklik meydana gelmediğini bildirmiştir (124).

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışma, 24 saatlik idrar sodyum atılımı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. Önemli bir not olarak, bu çalışma antihipertansif tedavi görmeyen hastalarda yürütülmüştür. Bu durum, elde edilen bulguların sadece tuz alımının doğrudan etkilerine odaklandığını ve sodyum atılımını değiştirebilecek ilaçların bu sonuçları etkilemediğini göstermektedir (123).

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, sodyum atılımı ile albüminüri ve proteinüri arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmış olması, sodyumun zararlı etkisinin sadece kan basıncı aracılığıyla olmadığına dair bir düşünceyi akla getirmektedir. Bazı araştırmacılar, artan diyet tuzunun oksidatif stres yoluyla endotel disfonksiyonuna neden olabileceğini ve endojen nitröz oksit üretimini azaltabileceğini ileri sürmüştür. Bu görüşü destekleyen bazı hayvan çalışmaları da bulunmaktadır. Park ve arkadaşları, adriamisin neden olduğu nefrotik sendromlu bir sıçan modelinde, tuz alımını kısıtlamanın, reaktif oksijen türlerinin aracılık ettiği NF- κ B aktivasyonunu hafifleterek böbrek iltihabını ve fibrozisi iyileştirdiğini bulmuşlardır (132).

Aynı şekilde, diğer araştırmacılar hipertansif sıçanlarda, kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak artan diyet tuzunun beyindeki damar yatakları üzerindeki etkisini göstermiştir (133).

Bu bulgular tuz fazlalığı ile böbrek hasarının bağımsız ve güçlü ilişkisini desteklemektedir. Bu bağlamda, iyi tedavi edilen kan basıncına rağmen diyetteki tuzun vasküler etkileri ortaya çıkabilir.

Ancak çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardı. Kesitsel bir araştırma olması sebebi ile neden sonuç ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. İlk olarak çalışmamız tek merkezli görece az sayıda kronik böbrek hastalığı grubu içermektedir. Hastaların 24 saatlik sodyum tüketimleri güvenilir bilgi alınamadığı için kayıt altına alınamamıştır. Günlük sodyum alımının ve sodyum atılımının altın standart göstergesi 24 saatlik idrarda sodyum ölçümüdür. İdrar sodyumu tek ölçümle değerlendirilmiştir. Hastalarımızdan ilk sonuçları desteklemek için idrar sodyum değerlerini tekrar etmedik. Karıştırıcı faktörler de göz önüne alınarak yeniden değerlendirilmelidir. Çalışmamızın avantajı, çoğu renin-anjiyotensin sistem blokaj tedavisi alan, kan basıncı iyi kontrol edilen hem diyabetli hem de diyabetik olmayan hastalarda yapılmasıdır. Dolayısıyla bu gözlemler, KBH hastalarında diyet tuzu ile proteinürinin göreceli ilişkisi için perspektif sağlayabilir. Bu bulgular kronik böbrek hastalarında tuz kısıtlamasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda metabolik sendrom prevalansının kronik böbrek hastalarında genel topluma kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Diabetes mellitusu olmayan hastalar insülin direncine göre gruplara ayrıldığında gruplar arasında sodyum atılımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu çalışma, kronik böbrek hastalarında sodyum atılımının metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkisinin karmaşıklığına dikkat çekmektedir. Diğer çalışmaların bulgularıyla olan tutarsızlık, bu kompleks ilişkinin anlaşılmasının ve belirlenmesinin zorluğuna işaret etmektedir. Bu sonuçlar, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde metabolik sendromun değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca, bu çalışma, kronik böbrek hastalarında yüksek idrar sodyum atılımının, özellikle insülin direnci olan bireylerde, protein ve albumin atılımı ile pozitif bir ilişkiye işaret ettiğini göstermektedir. Diabetes mellitusu olmayan hastalar dışarıda bırakıldığında bile, insülin direnci olan grupta bu ilişkinin belirginleştiği ve idrar sodyum atılımı ile albüminüri ve proteinüri arasında güçlü bir korelasyon bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, insülin direncinin, sodyum atılımının protein ve albumin atılımını etkileyebilecek bir faktör olarak öne çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, çalışma, sodyum alımının böbrek sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirirken insülin direncini göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalarında sodyum atılımının metabolik sendrom ve insülin direnci üzerindeki etkileri net olmamakla birlikte, bu faktörler arasındaki ilişkilerin anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların kişisel özellikleri, tedavi yöntemleri ve beslenme alışkanlıkları gibi çok sayıda değişkenin etkileşimi göz önüne alındığında, kronik böbrek hastalığı olan

bireylerde metabolik sendromun ve insülin direncinin yönetiminde kişiye özel bir yaklaşımın benimsenmesi önemlidir.



8. KAYNAKLAR

1. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. The lancet. 2017;389(10075):1238–52.
2. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(4):368–71.
3. G. ÖZKAN. Hangi Hastaya Ne Kadar Tuz Kısıtlaması Yapılmalı? TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ. 2016 Apr;(5):7–9.
4. Fox CS, Larson MG, Hwang SJ, Leip EP, Rifai N, Levy D, et al. Cross-sectional relations of serum aldosterone and urine sodium excretion to urinary albumin excretion in a community-based sample. Kidney Int. 2006;69(11):2064–9.
5. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. J Am Coll Cardiol. 2013;61(24):2461–7.
6. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, Chiodini P, Zamboli P, Iodice C, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2011;34(1):58–67.
7. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Bmj. 1996;312(7041):1249–53.
8. Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic syndrome-related kidney injury: a review and update. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:904001.
9. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. Int J Mol Sci. 2022;23(2):786.
10. Alverti K. Metabolic syndrome: A new world-wide definition: A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23:469–80.
11. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004;27(6):1487–95.
12. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp; 2001.

13. Ge Z, Guo X, Chen X, Tang J, Yan L, Ren J, et al. Association between 24 h urinary sodium and potassium excretion and the metabolic syndrome in Chinese adults: the Shandong and Ministry of Health Action on Salt and Hypertension (SMASH) study. *British journal of nutrition*. 2015;113(6):996–1002.
14. Ge Z, Zhang J, Chen X, Guo X, Yan L, Tang J, et al. Association between 24 h urinary sodium to potassium ratio and metabolic syndrome in Chinese adults. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(8):790–3.
15. Ge Z, Guo X, Chen X, Tang J, Yan L, Ren J, et al. Association between 24 h urinary sodium and potassium excretion and the metabolic syndrome in Chinese adults: the Shandong and Ministry of Health Action on Salt and Hypertension (SMASH) study. *British journal of nutrition*. 2015;113(6):996–1002.
16. Seo JE, Lee HS, Lee SW, Shim KW, Byun AR, Kim JH, et al. The association between urinary sodium excretion and metabolic syndrome in Korean adults from the 2010–2011 Korean national health and nutrition examination survey. *Korean J Fam Med*. 2017;38(4):199.
17. Andrassy KM. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.’ *Kidney Int*. 2013;84(3):622–3.
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713–35.
19. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet*. 2010;375(9722):1296–309.
20. Duncan BB, Schmidt MI, Collaborators GBD 2019. Global, regional, and national burden of diseases and injuries for adults 70 years and older: systematic analysis for the Global Burden of Disease 2019 Study. *BMJ Vol 376* (2022), e068208, 15 p. 2022;
21. Charles C, Ferris AH. Chronic kidney disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2020;47(4):585–95.

22. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(6):1862–71.
23. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*. 2015;385(9981):1975–82.
24. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. *Current medical diagnosis & treatment 2010*. McGraw-Hill Medical New York;; 2010.
25. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon (Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey). Registry-2008), Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul. 2009;
26. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007;283–323.
27. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, et al. CKD in the United States: kidney early evaluation program (KEEP) and national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2004. *American journal of kidney diseases*. 2008;51(4):S13–20.
28. Nwankwo E, Bello AK, El Nahas AM. Chronic kidney disease: stemming the global tide. *American journal of kidney diseases*. 2005;45(1):201–8.
29. SAV T, UTAŞ C. Kronik böbrek yetmezliğinin semptom ve bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(21):21–3.
30. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(2):264–72.
31. Yamada T, Fukatsu M, Wada T, Suzuki S, Joh T. Elevated serum uric acid predicts chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2011;342(6):461–6.
32. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(8):1388–93.

33. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports medicine*. 2005;35:485–99.
34. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(12):1901–6.
35. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):774–87.
36. Gilbert SF, Weiner DE. National kidney foundation primer on kidney diseases, E-book. Elsevier Health Sciences; 2022.
37. Levey AS, Inker LA. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. V: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Pridobljeno 5 Sep 2014). 2014;
38. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26(3):268–75.
39. Frisbee JC, Lombard JH. Acute elevations in salt intake and reduced renal mass hypertension compromise arteriolar dilation in rat cremaster muscle. *Microvasc Res*. 1999;57(3):273–83.
40. Andrassy KM. Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.’ *Kidney Int*. 2013;84(3):622–3.
41. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens*. 2006;24(4):621–6.
42. Isomaa BO, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683–9.
43. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
44. Oda E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):3–8.
45. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection,

- evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
46. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777–822.
 47. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–25.
 48. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):1978–85.
 49. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295–300.
 50. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(4):548–53.
 51. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):591–601.
 52. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α : the two sides of a coin. *Diabetes*. 2006;55(8):2392–7.
 53. Ilpo Huhtaniemi, Luciano Martini. *Encyclopedia of endocrine diseases. Protein and Peptide Hormone Action*. 2018;47–8.
 54. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med*. 2000;247(4):425–31.
 55. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52(12):2882–7.
 56. Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci*. 2016;19(2).

57. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104(25):3052–6.
58. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7):1575–9.
59. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996;19(4):390–3.
60. Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Med*. 2004;35(2):96–9.
61. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007;292(1):C82–97.
62. Can Ü. Okside-LDL ve Reseptörü Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1. *Journal of General Medicine/Genel Tıp Dergisi*. 2016;26(4).
63. Dai Y, Mercanti F, Dai D, Wang X, Ding Z, Pothineni NV, et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;437(1):62–6.
64. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int*. 1994;45(3):876–83.
65. Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, Shimamura K, Uchiyama H, Kimura J, et al. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res*. 1996;37(1):45–53.
66. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*. 1995;270(45):26746–9.
67. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. 1997;
68. Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(5):292–5.

69. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Journal of the American society of nephrology*. 2004;15(11):2792–800.
70. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism*. 1999;48(10):1332–5.
71. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3338–42.
72. Cengiz H, VARIM C, Tamer A. Mikrobiata ve Kronik Hastalıklar. *Journal of Human Rhythm*. 2017;3(3):126–36.
73. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*. 1998;15(7):539–53.
74. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(3):238–43.
75. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(1):7–12.
76. Einhorn D. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice*. 2003;9:5–21.
77. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. 2006;10–1.
78. Green AK, Jacques PF, Rogers G, Fox CS, Meigs JB, McKeown NM. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity*. 2014;22(5):E157–63.
79. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract*. 2008;62(10):1474–83.
80. Arıkan Ş, Akın G. İrisin ve Egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi*. 2019;2(2):106–14.
81. Symonds ME. Brown adipose tissue growth and development. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013.

82. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*. 2015;64(7):2361–8.
83. Mermer M, Nilüfer A. Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;8(3):40–6.
84. De Pauw A, Tejerina S, Raes M, Keijer J, Arnould T. Mitochondrial (dys) function in adipocyte (de) differentiation and systemic metabolic alterations. *Am J Pathol*. 2009;175(3):927–39.
85. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. *Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği*. 2009;7–13.
86. Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Med*. 2004;35(2):96–9.
87. Erdoğan G, Coşansu G. Diyabet Risk Farkındalığı: Bir Metropol Örneği. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2021;30(5):307–16.
88. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153–63.
89. Dağdelen S, Balcı M, Deyneli O, Karadeniz Ş, Sargın M, Demir T, et al. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2023;
90. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292.
91. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *J Clin Lipidol*. 2014;8(2):206–16.
92. Detection NCEP (US). EP on, Adults T of HBC in. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *The Program*; 2002.
93. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. 2017;107–8.
94. KOLCU M, ERGÜN A. Yaşlılarda hipertansiyon. *Marmara Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2017;1(1):17–23.

95. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008;7:1–6.
96. Armstrong C. JNC 8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*. 2014;90(7):503–4.
97. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329–35.
98. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. 2019 Turkish hypertension consensus report. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535–46.
99. Shin Sook Kang M.S. a EHKPhD a, SOKMS b, MSLPhD b, CDHMD, PhD c, SBKMD, PhD. Use of mean spot urine sodium concentrations to estimate daily sodium intake in patients with chronic kidney disease. 2013;
100. R. Baudrand CCCACOOGGGFPVJCGOAMKCEF. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome.
101. Abacı A. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2018;
102. Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED, et al. Metabolic Syndrome, ESRD, and Death in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Jun;8(6):945–52.
103. Boronat M, Bosch E, Lorenzo D, Quevedo V, López-Ríos L, Riaño M, et al. Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among subjects with advanced nondiabetes-related chronic kidney disease in Gran Canaria, Spain. *Ren Fail*. 2016 Feb 7;38(2):198–203.
104. Donovan DS, Solomon CG, Seely EW, Williams GH, Simonson DC. Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993 May 1;264(5):E730–4.
105. A M Sharma US and AD. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. 1993;

106. Won JongChul Won JongChul HJHJNJNIKDKD. Association between estimated 24-h urinary sodium excretion and metabolic syndrome in Korean adults: the 2009 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol 95, No 15, e3153 ref 39. 2016;
107. Yin L, Li S, He Y, Yang L, Wang L, Li C, et al. Impact of urinary sodium excretion on the prevalence and incidence of metabolic syndrome: a population-based study. *BMJ Open*. 2023 Apr 26;13(4):e065402.
108. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009 Feb;19(2):123–8.
109. Oymak O. The Relationship Between Daily Urinary Sodium Excretion and Metabolic Syndrome in Patients with Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2014;19:397–402.
110. Ge Z, Guo X, Chen X, Tang J, Yan L, Ren J, et al. Association between 24 h urinary sodium and potassium excretion and the metabolic syndrome in Chinese adults: the Shandong and Ministry of Health Action on Salt and Hypertension (SMASH) study. *British Journal of Nutrition*. 2015 Mar 28;113(6):996–1002.
111. Rodrigues SL, Baldo MP, de Sá Cunha R, Andreão RV, del Carmen Bisi Molina M, Gonçalves CP, et al. Salt excretion in normotensive individuals with metabolic syndrome: a population-based study. *Hypertension Research*. 2009 Oct 21;32(10):906–10.
112. Skøtt P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, et al. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia*. 1989;32:694–9.
113. Nonoguchi H, Takayama M, Owada A, Ujiie K, Yamada T, Nakashima O, et al. Role of urinary arginine vasopressin in the sodium excretion in patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci*. 1996;312(5):195–201.
114. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200–10.
115. Nam GE, Kim SM, Choi MK, Heo YR, Hyun TS, Lyu ES, et al. Association between 24-h urinary sodium excretion and obesity in Korean adults: a multicenter study. *Nutrition*. 2017;41:113–9.

116. Oh SW, Han KH, Han SY, Koo HS, Kim S, Chin HJ. Association of sodium excretion with metabolic syndrome, insulin resistance, and body fat. *Medicine*. 2015;94(39):e1650.
117. Rodrigues SL, Baldo MP, de Sá Cunha R, Andreao RV, del Carmen Bisi Molina M, Gonçalves CP, et al. Salt excretion in normotensive individuals with metabolic syndrome: a population-based study. *Hypertension Research*. 2009;32(10):906–10.
118. Alexy U, Cheng G, Libuda L, Hilbig A, Kersting M. 24h-Sodium excretion and hydration status in children and adolescents-Results of the DONALD Study. *Clinical nutrition*. 2012;31(1):78–84.
119. Rahman MJ, Parvez SM, Rahman M, He FJ, Cunningham SA, Narayan KMV, et al. Urinary sodium excretion and obesity markers among bangladeshi adult population: pooled data from three cohort studies. *Nutrients*. 2022;14(14):3000.
120. Mohammadifard N, Haghighatdoost F, Nouri F, Khosravi A, Sarrafzadegan N. Is urinary sodium excretion related to anthropometric indicators of adiposity in adults? *Journal of Research in Medical Sciences*. 2020;25(1):50.
121. Fonseca-Alaniz MH, Brito LC, Borges-Silva CN, Takada J, Andreotti S, Lima FB. High dietary sodium intake increases white adipose tissue mass and plasma leptin in rats. *Obesity*. 2007;15(9):2200–8.
122. Cocores JA, Gold MS. The Salted Food Addiction Hypothesis may explain overeating and the obesity epidemic. *Med Hypotheses*. 2009;73(6):892–9.
123. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJL, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation*. 2012;125(25):3108–16.
124. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia*. 2004;47:300–3.
125. Oh J, Lee J, Koo HS, Kim S, Chin HJ. Estimated 24-hour urine sodium excretion is correlated with blood pressure in Korean population: 2009-2011 Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *J Korean Med Sci*. 2014;29(Suppl 2):S109.

126. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, Janssen WMT, Gansevoort RT, Navis GJ, et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med.* 2004;256(4):324–30.
127. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86(3):582–8.
128. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Sozio SM, Anderson CA, et al. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):397–404.
129. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Sozio SM, Anderson CA, et al. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):397–404.
130. Sun L, Duan S, Zuo C, Sun Z, Nie G, Zhang C, et al. Characteristics of urinary sodium excretion in patients with chronic kidney disease in Jiangsu, China. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2021;23(7):1372–9.
131. Xu JW, Wu J, Chen XR, Yan LX, Cai XN, Ma JX. Association between 24 h urinary sodium excretion and microalbuminuria among Chinese people aged from 18 to 69 years old. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2019;53(5):459–63.
132. Park JS, Kim S, Jo CH, Oh IH, Kim GH. Effects of dietary salt restriction on renal progression and interstitial fibrosis in adriamycin nephrosis. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(1):86–96.
133. Lombard JH, Sylvester FA, Phillips SA, Frisbee JC. High-salt diet impairs vascular relaxation mechanisms in rat middle cerebral arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2003;284(4):H1124–33.