



Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Enflamatuvar bir Belirteç: Visfatin

An Enflammatory Marker in Chronic Renal Failure Patients: Visfatin

Yavuz Ayar, Emel Işıktaş Sayılar, Mahmut Yavuz, İsmail Arslan*, Çiğdem Aksu*, Coşkun Ateş*, Fatih Pektaş**, Özlem Tüysüz***, Naile Bolca Topal**, Melahat Dirican***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Visfatin adipoz dokudan özellikle enflamasyon durumunda salınan bir sitokindir. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında visfatin düzeyi ilişkisini göstermeye çalıştık.

Yöntemler: Uludağ Üniversitesi Nefroloji kliniğine başvuran 50 kronik KBY hastası (28 erkek, 22 kadın) ve 31 sağlıklı gönüllü (13 erkek, 18 kadın) toplam 81 kişi değerlendirmeye alındı. Visfatin düzeyi ile beraber biyokimyasal parametreler parathormon (PTH), lipit parametreleri, albümin, C reaktif protein (CRP), kreatinin, üre, immünglobülinler vd. incelendi.

Bulgular: KBY hastalarında visfatin düzeyi anlamlı derecede artmış bulunmuştu ($p<0,001$). Albümin, hemoglobin, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve yüksek dansiteli kolesterol (HDL) düzeyleri hasta grubunda azalmış olarak gözlenmekteydi ($p<0,001$). Trigliserit ($p=0,003$), CRP ($p=0,005$), prokalsitonin (PCT) ($p<0,001$), IgG3 ($p=0,003$), ferritin ($p<0,001$) düzeyleri de enflamasyonun göstergesi olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artmıştı.

Sonuç: KBY kendisi enflamatuvar bir süreçtir. Visfatin düzeyleri KBY hastalarında enflamasyonun göstergesi olarak yüksek tespit edilmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 53: 187-91*)

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek yetmezliği, visfatin, enflamasyon

Abstract

Aim: Visfatin is a cytokine released from adipose tissue, especially in inflammation. In our study, we tried to show the relationship of visfatin levels with chronic renal failure (CRF) as an enflammatory marker.

Methods: We included 50 CRF patients (28 male, 22 female) who attended Uludağ University Nephrology Clinic and 31 healthy volunteers (13 male, 18 female). Visfatin levels and biochemical parameters, such as parathyroid hormone (PTH), lipid parameters, albumin, C-reactive protein (CRP), creatinine, urea, immunoglobulins, etc. were examined.

Results: In CRF patients, visfatin levels were found to be significantly increased ($p<0.001$) and albumin, hemoglobin, body mass index (BMI) and high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were decreased ($p<0.001$). Triglycerides ($p=0.003$), CPR ($p=0.005$), procalcitonin ($p<0.001$), IgG3 ($p=0.003$), and ferritin ($p<0.001$) levels were significantly higher in patient group than in control group as an enflammatory marker.

Conclusion: CRF is an independent enflammatory process. Visfatin levels in patients with chronic renal failure patients are determined to be high as an indicator of enflammation. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 53: 187-91*)

Key Words: Chronic renal failure, visfatin, enflammation

Giriş

Beyaz adipoz doku, adipokin adı verilen lokal ve/veya sistemik etkilere sahip biyolojik aktif maddelerin önemli bir kaynağıdır. Bazı adipokinlerin uygunsuz salınımı, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, ateroskleroz, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi obeziteyle ilişkili patolojik durumlarda rol oynayabilir (1). Kronik böbrek hastalığında renal atılımlarının azalması nedeniyle serum adipokin

düeyleri yükselmiştir (2). Kronik enflamasyon ve insülin direnci, kronik böbrek yetmezliğindeki iki önemli patolojik durumdur. Adipoz dokunun salgıladığı diğer moleküllerle birlikte pro-enflamatuvar moleküller, üremiyle ilişkili insülin direncinin etiyolojisinde önemli bir rol oynarlar (3). Visfatin, B hücre matürasyonunu uyardığı pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği için sitokin olarak adlandırılmıştır. Visfatin nikotinamid

adenin dinükleotid biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamiden, nikotinamid mononükleotid sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir (4,5). Visfatin/Nampt, vasküler enflamasyon ve ateroskleroza başlatan aktif bir oyuncudur. Sitokin ve kemokin salgılanması, makrofaj sağkalımı, endotel hücrelerince lökosit çağırılması, damar düz kas enflamasyonu ve plak destabilizasyonu üzerine etkileri bu adipokini, aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde aktif bir faktör yapar (5). Kronik böbrek hastalarında serum visfatin düzeyleri yükselmiştir ve visfatin ile enflamasyon arasında ilişki vardır (6-8). Ancak bazı çalışmalar visfatin ile C reaktif protein (CRP) veya IL6 düzeyleri arasında ilişki gösterememiştir (6,9). Bu nedenle bu çalışmada, ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda visfatin ve enflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastalar

Çalışmaya K/DOQI 2013 kılavuzuna göre evre 4 veya evre 5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı almış olan ardışık stabil 50 hasta (KBY grubu) ve 31 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) toplam 81 kişi dahil edildi (10). Diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, ritim bozukluğu, aktif veya kronik enfeksiyon, sigara kullanımı, renin anjiyotensin sistem blokörü, statin veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç alanlar ve 18 yaşın altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilonun (kg), boy uzunluğunun (m²) karesine bölünmesiyle elde edildi. Evre 4 ve 5 diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), CKD-EPI kreatinin formülü ile hesaplandı (11). Çalışmada etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı. Yine hastalardan olur formu onayı alındı.

Laboratuvar Analizi

Kan numuneleri 12 saat açlık sonrası elde edildi. Bir örnek standart laboratuvar yöntemleri ile tam kan sayımı için etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) bir tüpe alındı. Diğer bir örnek düz antikoagülansız bir tüpe alınarak 37 °C'de 10 dakikada 3000 devirde santrifüje edildi ve sonra serum örnekleri ayrıştırılarak küçük plastik tüplere alındı. Rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, düşük dansiteli kolesterol-LDL, yüksek dansiteli kolesterol-HDL, trigliserid, serum albumin, kalsiyum-Ca, fosfor-P, demir-Fe, toplam demir bağlama kapasitesi-TDBK ve alkalen fosfataz-ALP) Abbott otoanalizör ile ölçüldü. Transferrin saturasyonu (TSAT), (Fe/TDBK)×100 formülü ile hesaplandı. Parathormon (PTH) ve ferritin düzeyleri immunoradiometric assay ile, CRP ve prokalsitonin (PCT) (Siemens KİT) lazer nefelometri ile,

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1 ve IgA2 (Siemens KİT) ve visfatin (Human Visfatin ELISA Kit, Eastbiopharm, Hangzhou, China) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler frekans ve yüzde değeriyle ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım varsa bağımsız çift örneklem için T-testi (independent samples t test), yoksa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler gruplar arasında Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi kullanılarak incelenmiş, Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Analizler SPSS v. 22 (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) programında yapılmış olup, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

KBY olan hastaların 21'i hemodiyaliz ve 9'u periton diyalizi tedavisi alıyorlardı (evre 5D). Diyaliz süreleri sırasıyla 7,2±5,2 yıl ve 6,5±3,5 yıldır. Kalan 20 hastanın 15'inde henüz diyaliz tedavisi başlanmamıştı (evre 5), 5'inde evre 4'tü. KBY grubundaki hastaların ortalama yaşları ve BMI'leri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla 47,5±13,3'e karşılık 33,6±8,4 yıl ve 29,3±2,8'e karşılık 25,4±4,6 kg/m², p<0,001). KBY grubunda 28 erkek ve 22 kadın, kontrol grubunda 13 erkek ve 18 kadın vardı. Cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,218). KBY grubundaki diyalize girmeyen 20 hastanın ortalama eGFR değerleri 10,4±5,2 mL/dk, kontrol grubundakilerin 110,3±12 mL/dk idi. (p<0.001)

KBY grubundaki hastaların ortalama serum kreatinin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek (7,65±2,96'ya karşılık 0,78±0,13 mg/dL, p<0,001), hemogloblin değerleri daha düşüktü (11,6±1,9'a karşılık 14,1±1,3 g/dL, p<0,001). KBY grubunun serum HDL kolesterol, trigliserid, albumin, kalsiyum, fosfor, PTH ve ferritin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek bulundu. Serum glukoz, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile TSAT değerleri arasında fark yoktu. Her iki grubun lökosit değerleri benzerdi. KBY grubunda serum visfatin, CRP ve PCT düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek bulundu (Tablo 1). Ig düzeyleri karşılaştırıldığında; sadece serum IgG2 düzeyleri KBY grubunda ve IgG3 düzeyleri de kontrol grubunda diğer gruba göre daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Tüm katılımcılarda korelasyon analizi serum visfatin düzeylerinin CRP (r=0,249, p=0,025), PCT (r=0,362,

p=0,001), ferritin (r=0,400, p<0,001), trigliserid (r=0,338, p=0,002), kreatinin (r=0,428, p<0,001), VKİ (r=0,336, p=0,002) ve yaş (r=0,293, p=0,008) ile pozitif, albumin (r=-0,287, p=0,009), HDL kolesterol (r=-0,332, p=0,002) ve eGFR (r=-0,427, p<0,001) ile negatif ilişki gösterdiğini ortaya koydu. Her iki gruptaki 40 kadın (26,4±12,2 ng/mL) ve 41 erkeğin (29,7±16,3 ng/mL) visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,521). Ayrıca KBY grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı kadın ve erkeklerin visfatin düzeyleri de benzer bulundu (p>0,05).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar periton diyalizi, hemodiyaliz ve non-diyaliz olarak 3 gruba ayrıldılar. Her üç grubun serum visfatin, CRP ve PCT düzeyleri arasında fark yoktu. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında da aynı parametreler benzer bulundu (Tablo 3). Diyaliz gruplarında visfatin, CRP ve PCT düzeyleri ile diyaliz süreleri arasında ilişki yoktu.

Tartışma

Çalışmamızda visfatin konsantrasyonlarının evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında sağlıklı kişilere göre anlamlı arttığını bulduk. Visfatin kemik iliği, iskelet kası, karaciğer ve adipoz dokudan salınan önemli bir enflamatuvar

proteindir. Obezitede metabolik bozukluklar, ateroskleroz, akut koroner sendromda plak destabilizasyonu ve karotis arter plakları gibi klinik durumlarda zararlı bir etkidir (12-14). Diyaliz hastalarında serum visfatin konsantrasyonları artmıştır (15,16). Evre 5 kronik böbrek hastalarının serum visfatin düzeyleri, evre 3-4 hastalardan ve sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuştur (17). Ancak çalışmamızda muhtemelen gruplardaki hasta sayılarının daha az olması nedeniyle, diyaliz ve non-diyaliz grupların serum visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Son bir çalışma diyaliz hastalarının yanı sıra, hafif böbrek fonksiyon bozukluğunda bile anlamlı visfatin birikimi olduğunu rapor etmiştir (18). Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilerledikçe serum visfatin düzeyleri artmaktadır. Yaşlı kişilerde böbrek atılım bozukluğunun plazma visfatin/Nampt düzeylerini etkilemediği gösterilmesine karşın, çoğu çalışma bulgularımız ile uyumlu olarak, diyalize girmeyen hastalarda visfatin düzeylerinin GFR ile negatif ilişkili olduğu yönündedir (19).

Tip 2 diyabetiklerde ve kronik böbrek hastalığında yapılan çalışmalarda yüksek visfatin düzeyleri endotel disfonksiyonuna yol açmıştır. Tip 2 diyabetiklerde; visfatin, insülin duyarlılığı, adiponektin, CRP ve fibrinojen ile

Tablo 1. Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	KBY grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=31)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	91±22	83±18	0,163
Toplam kolesterol (mg/dL)	188±50	194±41	0,560
HDL kolesterol (mg/dL)	37±12	46±8	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	114±40	127±39	0,152
Trigliserid (mg/dL)	190±135	116±70	0,003
Albumin (g/dL)	3,6±0,5	4,2±0,2	<0,001
Kalsiyum (mg/dL)	8,7±0,7	9,2±0,3	<0,001
Fosfor (mg/dL)	4,4±1,2	3,6±0,6	0,001
PTH (pg/mL)	388±437	54±24	<0,001
Ferritin (ng/mL)	569±575	44±34	<0,001
TSAT (%)	33±20	29±11	0,876
Lökosit (K/μL)	7529±2344	6604±1787	0,064
Visfatin (ng/mL)	32,4±15,8	21,0±8,1	<0,001
CRP (mg/dL)	1,38±2,64	0,41±0,29	0,005
PCT (ng/mL)	0,33±0,40	0,05±0,001	<0,001

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, TSAT: Transferrin saturasyonu, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Tablo 2. Grupların immüno globulin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hemodiyaliz grubu (n=21)	Periton diyalizi grubu (n=9)	Diyaliz grubu (n=30)	Non-diyaliz grup (n=20)
Visfatin (ng/mL)	31,9±14,0	31,9±12,4	31,9±13,3	33,1±19,2
CRP (mg/dL)	1,38±1,93	0,45±0,36	1,10±1,67	1,81±3,65
PCT (ng/mL)	0,40±0,51	0,39±0,39	0,40±0,47	0,24±0,25

Tablo 3. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması*

	KBY grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=31)	p değeri
IgA1 (mg/dL)	202±113	162±54	0,250
IgA2 (mg/dL)	51±26	52±21	0,888
IgG1 (mg/dL)	757±277	693±144	0,326
IgG2 (mg/dL)	316±112	425±138	<0,001
IgG3 (mg/dL)	81±47	55±31	0,003
IgG4 (mg/dL)	68±84	65±52	0,254
IgM (mg/dL)	91±49	121±68	0,095

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, Ig: Immüoglobulin, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin
*p>0,05

bağıntısız olarak doğrudan beta hücre fonksiyonunda kötüleşmeye neden olur (20,21). Diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığında adiponektin ve visfatin, GFR ve CRP düzeyleri ile doğrudan güçlü bir ilişki içindedir. Dört yüz altı non-diyabetik kronik böbrek hastasında endotel fonksiyonunun tüm evrelerde (evre 1-5) bozulduğu, ancak visfatin konsantrasyonlarının evre 3-5'te yükseldiği gösterilmiştir (15). Çalışmamızda da evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalarında visfatin düzeyleri benzerdi.

Yirmi iki kronik böbrek yetmezliği hastasında; visfatin, trigliserid, hsCRP, kreatinin ile koagülasyon (protrombin fragmanları 1+2, TAT: trombin-antitrombin kompleksi), fibrinolizis (PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör, PAP: plazmin-antiplazmin kompleksi) ve endotelial fonksiyon veya hasar (vWF: von Willebrand faktör, ICAM-1: hücre içi adezyon molekülü, VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü, CD146, CD44, CD40L ve E-selectin) belirteçleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (22). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında visfatin düzeyleri, koroner arter hastalığı varlığında daha yüksektir ve ateroskleroz belirteci E-selektin ile bağımsız ilişkilidir (23). Böbrek nakli sonrası endotel disfonksiyonu normale dönerken visfatin düzeyleri de azalır (24). Yüz on yedi evre 4 ve 5 kronik böbrek hastasında plazma visfatin konsantrasyonları endotel disfonksiyonu, hsCRP, trigliserid, LDL kolesterol düzeyleri ve karotis intima media kalınlığı ile pozitif, HDL kolesterol ve eGFR ile negatif ilişkilidir (25). Diyalize giren kronik böbrek hastalarında serum visfatin, IL-6 ve hsCRP düzeyleri girmeyenlere göre daha yüksek ve aralarında ilişki bulunmuştur (18). Bu gözlemler visfatinin üremide ateroskleroz gelişiminde enflamasyon ve lipid bozukluğu ile önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, 40 non-diyabetik kronik böbrek hastasında serum visfatinle birlikte endotel disfonksiyon (ICAM-1 ve VCAM-1) ve enflamasyon (interlökin-6, IL-6 ve CRP) belirteçlerinin de yüksek olması ve visfatinle pozitif

korelasyon göstermesi bu düşünceleri desteklemektedir (8). Çalışmamızda da serum visfatin düzeyleri CRP, trigliserid ile pozitif, HDL kolesterol ve eGFR ile negatif ilişki bulundu. Serum visfatin düzeylerinin yüksek bulunduğu 33 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada diyabetik ve non-diyabetiklerin visfatin düzeyleri arasında fark saptanmadı ve visfatin ile VKİ veya IL-6 arasında da ilişki yoktu (6). Diyalize başlayan 246 evre 5 kronik böbrek hastasında, serum visfatin düzeyleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamasına karşın, çalışmamızda visfatin düzeyi VKİ ile pozitif, albümin ve HDL kolesterol ile negatif ilişki gösterdi (26). Benzer bir şekilde 66 hemodiyaliz hastasında da visfatin ile CRP arasında ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada kadın veya erkeklerde de bu ilişki yoktu. Ancak visfatin kadın hastalarda diyaliz süresi ve fibrinojen düzeyi ile ilişkilidir (9). Çalışmamızda da visfatin ve diyaliz süreleri arasında ilişki yoktu.

Plazma PCT'nin başlıca kaynağı dolaşımdaki makrofajlardır (27). Hemodiyaliz hastalarında PCT'nin, infeksiyöz ve enflamatuvar olaylarda yükseldiği gösterilmiştir (28,29). Son bir çalışma akut enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarında PCT ve CRP konsantrasyonlarının enfeksiyon, diyabet ve vasküler girişten bağımsız yükseldiğini göstermiştir. 0,8 ng/mL PCT değeri bu kişilerde normal referans değerinin üst sınırı olarak değerlendirilmiştir (30). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında enfeksiyonu olmayan kronik böbrek hastalarında CRP gibi PCT düzeylerinin de arttığını ve visfatin ile ferritin, CRP ve PCT arasında pozitif ilişki olduğunu saptadık. İmmün yetmezliklerin tanısında, birçok enfeksiyon ve immün durumun tanımlanmasında, immüoglobulinler ve alt grupları değerlendirilir. Çalışmamızda sadece IgG3 kronik böbrek hastalarında anlamlı yükseldi, ama visfatin ile Ig düzeyleri arasında ilişki yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, erken evre kronik böbrek hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi ve kısmen hasta sayımızın düşük olmasıdır.

Sonuç

Kronik böbrek hastalarında ileri evrelerde serum visfatin, CRP ve PCT artışı olmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubu, endotel disfonksiyonu ve enflamasyon ilişkili aterosklerotik kalp hastalıkları ve buna bağlı mortalite riski altındadır. Bu hastalarda serum visfatin ve CRP gibi belirteçlerin erken evrelerde de izlemde kullanılması, ateroskleroz riski olan hastaları tanımda yararlı olabilir.

Etik Kurul Onayı: 01/06/2014 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından alındı, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Yavuz Ayar, Emel Işıktaş

Sayılar, Mahmut Yavuz, **Dizayn:** Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, İsmail Arslan, Çiğdem Aksu, Coşkun Ateş, Fatih Pektaş, **Veri Toplama veya İşleme:** Yavuz Ayar, Fatih Pektaş, Özlem Tüysüz, Naile Bolca Topal, Melahat Dirican, **Analiz veya Yorumlama:** Yavuz Ayar, Mahmut Yavuz, Naile Bolca Topal, Melahat Dirican, Fatih Pektaş, Özlem Tüysüz, **Literatür Arama:** Yavuz Ayar, Emel Işıktaş Sayılar, **Yazan:** Yavuz Ayar, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013;33:2-13.
- Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P. Adipose tissue and inflammation in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2006;151:165-74.
- Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13:622-8.
- Uzun G, Özdem S. Visfatin ve etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11:119-30.
- Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Enflamm* 2013;2013:946427.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Remoundou M, et al. Increased visfatin in hemodialysis patients is associated with decreased demands for recombinant human erythropoietin. *Ren Fail* 2013;35:1399-403.
- Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:177-84.
- Bessa SS, Hamdy SM, El-Sheikh RG. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study. *Eur J Intern Med* 2010;21:530-5.
- Celap I, Simundic AM, Nikolac N, et al. Visfatin is not associated with inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Clin Lab* 2013;59:1253-9.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;1:3.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:268-74.
- Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:202-7.
- Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:959-65.
- Tang X, Chen M, Zhang W. Association between elevated visfatin and carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;38:553-9.
- Axelsson J, Witaszp A, Carrero JJ, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:237-44.
- Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration is not related to kidney function in elderly subjects. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:793-9.
- Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration is not related to kidney function in elderly subjects. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:793-9.
- López-Bermejo A, Chico-Julía B, Fernández-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-5.
- Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:451-8.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci* 2008;53:32-6.
- Lu YC, Hsu CC, Yu TH, et al. Association between visfatin levels and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2013;7:446-52.
- Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT: a novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009;23:241-8.
- Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:177-84.
- Carrero JJ, Witaszp A, Stenvinkel P, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:901-6.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
- Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002;15:297-301.
- Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:980-6.
- Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:411-6.