

# İdrar monosit kemoatraktan protein-1'in tip II diyabetik nefropatili hastaların renal fonksiyonlarının takibinde kullanımı ve renal hasarın değerlendirilmesinde prognostik belirteç olarak değeri

[Use of monocyte chemoattractant protein-1 in monitoring of renal functions of patients with diabetic nephropathy and its value as a prognostic marker in assessing renal injury]

Nazlı Caner Yanık<sup>1</sup>,  
Cihan Coşkun<sup>1</sup>,  
Ekrem Orbay<sup>2</sup>,  
Emel Ahıskalı Erim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul;  
<sup>2</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyabet Kliniği, İstanbul;  
<sup>3</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

**Dr. Cihan Coşkun**

Şemsi Denizler Cad., E-5 Karayolu Cevizli Mevkii,  
34890 Kartal, İstanbul, Türkiye  
Telefon: +90 216 4413900  
Faks: +90 216 4583000  
E-posta: kuzeycihan2012@hotmail.com

Kayıt Tarihi: 17 Nisan 2013; Kabul Tarihi: 28 Mayıs 2014  
[Registered: 17 April 2013; Accepted: 28 May 2014]

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, farklı evrelerdeki tip 2 diyabetik nefropatili hastaların idrar monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)/kreatinin oranları (idrar MCP-1) ile idrar albümin/kreatinin oranları (idrar albümin) ve Modified Diet in Renal Disease (MDRD) GFR değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek ve bu hastaların renal fonksiyonlarının takibi ve renal hasarın ileri evrelerindeki prognostik değeri açısından idrar MCP-1'in kullanımını değerlendirmektir.

**Metod:** Bu kesitsel çalışmaya, tip 2 diyabetli 100 hasta (48 kadın, 52 erkek) dahil edildi. Hastalar, idrar albümin ile tespit edilen renal fonksiyonlarına göre 3 gruba ayrıldı. İdrar albümin <30 mg/g hastalar normoalbuminürik (NOA) (n=20); 30-300 mg/g idrar albümin hastalar mikroalbuminürik (MİA) (n=51); >300 mg/g olanlar ise makroalbuminürik (MAA) (n=29) olarak tanımlandı. Üç grubun değerleri ölçüldü ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arası değerlendirmede “Oneway ANOVA” ve “Kruskal Wallis” testleri kullanıldı ve grupların idrar MCP-1 düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi. NOA grup idrar MCP-1= 156.02 pg/g (41.28-478.60), MİA grup idrar MCP-1=174.99 pg/g (100.89-647.18), MAA grup idrar MCP-1= 245.71 pg/g (96.78-724.59). Renal fonksiyonlardaki bozulma ve albüminüri artışı ile uyumlu olarak idrar MCP-1 artmaktadır. İdrar MCP-1 ile idrar albümin arasında pozitif (r=0.389; p<0.0001), MDRD GFR ile negatif ilişki bulundu (r=-0.314; p=0.001).

**Sonuç:** Bulgularımız, tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda idrar MCP-1 ile idrar albümin ve MDRD GFR arasındaki ilişkiyi ve idrar MCP-1'in hastaların renal fonksiyonlarının takibinde ve hastalardaki renal hasarın değerlendirilmesinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Monosit kemoatraktan protein-1, tip 2 diyabet, diyabetik nefropati, idrar albümini, GFR, kemokinler, renal inflamasyon

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması yoktur.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the relationship between modified diet in renal disease (MDRD) glomerular filtration rate (GFR) and ratio of urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/creatinine (urinary MCP-1) and urine albumin/creatinine rates (urine albumin) in type 2 diabetic nephropathy patients who were in different stages and to assess the use of urinary MCP-1 as a prognostic indicator in monitoring renal functions of these patients and in renal injury.

**Methods:** This cross-sectional study included 100 diabetic patients (48 females, 52 males). Patients were randomized into 3 groups based on renal function determined by urine albumin. Patients who had urine albumin <30 mg/g were defined as normoalbuminuric (NOA) (n=20); those who had 30-300 mg/g urine albumin were referred as microalbuminuric (MIA) (n=51) and patients with urine albumin >300 mg/g were defined as macroalbuminuric (MAA) (n=29). Three groups were measured and compared.

**Results:** Inter-group assessment was performed by using “Oneway ANOVA” and “Kruskal-Wallis” tests and significant differences have been found between urinary MCP-1 in three groups. Urinary MCP-1 was found to be 156.02 pg/g (41.28-478.60) in NOA group; 174.99 pg/g (100.89-647.18) in MIA group and 245.71 pg/g (96.78-724.59) in MAA group. Urinary MCP-1 levels increased by increasing of albuminuria and by deterioration of renal function. Correlation of urinary MCP-1 was positive with urine albumin (r=0.389; p<0.0001) while was negative with MDRD GFR (r=-0.314; p=0.001).

**Conclusion:** Our findings demonstrated that urinary MCP-1 is related with urine albumin and MDRD GFR in patients with type 2 diabetic nephropathy. Thus, urinary MCP-1 could be used in monitoring renal functions of patients and serve as a prognostic indicator in assessment of renal injury of these patients.

**Key Words:** Monocyte chemoattractant protein-1, type 2 diabet, diabetic nephropathy, urine albumin, GFR, cytokines, renal inflammation

**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Giriş

Diyabetik nefropati dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin majör nedenlerindedir. Diyabetik nefropati gelişiminde metabolik ve hemodinamik yolların etkisi bulunmaktadır [1]. Buna ek olarak, monosit ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin renal infiltrasyonu, hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktördür [2,3]. İnflamasyonun, diyabetik nefropati patogeneğinde (başlangıç ve ileri dönemlerde) hiperglisemi ve intraglomerüler hipertansiyona ek olarak önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetik nefropatili hastaların renal biyopsilerinde makrofaj artışının tespiti, bu görüşü desteklemektedir [4]. Makrofajlar, renal vasküler inflamasyonda merkezi bir rol oynarlar ve renal dokuda birikmeleri diyabetik nefropati için karakteristik bir bulgudur. Yapılan çalışmalarda deneysel glomerulonefrit modelinde, makrofajların mezenşiyal hücre proliferasyonunu ve proteinüriyi indüklediği gösterilmiştir. Ancak makrofaj göçünün detaylı moleküler mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Bu yolakta kemokin ve kemokin reseptörlerinin de etkili olduğu bilinmektedir [5]. Bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), mononükleer hücreler ve renal hücreler tarafından dolaşıma salınmaktadır. MCP-1' in ileri düzey diyabetik nefropati gelişiminde ve tübülointerstisyel lezyon oluşumunda, makrofaj aktivasyonu ve makrofajların dolaşımdan renal dokuya migrasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [6]. Bir çalışmada, diyabetik nefrotik sendromlu bireylerde MCP-1 düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir [7]. Yapılan başka bir çalışmada, diyabetik nefropatili hastalarda MCP-1 idrar düzeylerinin arttığı ve bu artışın renal doku interstisyumuna infiltre olan CD-68 pozitif makrofaj sayısı ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca, immunohistokimyasal ve in situ hibridizasyon analizleri diyabetik nefropatili olgulardaki tübülointerstisyel lezyonlarda, MCP-1 pozitif hücrelerin bulunduğunu göstermiştir [8]. Renin-angiotensin inhibitörlerinin tedavide kullanımı, renal MCP-1 supresyonu yoluyla tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde nefropati ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Bu sonuçlar MCP-1' in diyabete bağlı böbrek patolojisinde makrofaj migrasyonunu doğrudan etkilediğini düşündürmektedir. Diyabetik ortamda renal inflamatuvar hücrelerin olası regülasyonunu inceleyen deneysel çalışmalar henüz netlik kazanmamış olsa da, MCP-1 antikor tedavisinin, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozu önlemeye yönelik kullanımını araştıran gelecek vaat eden çalışmalar mevcuttur [9]. Tip 1 diyabetik nefropatili rat modeli ile yapılan bir çalışmada ise, retinik asit tedavisinin MCP-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiş ve bu azalma immün boyamada böbrekteki CD-68 makrofaj serisinde düşüş ile korele bulunmuştur [10]. Bu bulgular MCP-1 düzeylerinin, diyabetik nefropatili hastalarda renal inflamatuvar cevabın değerlendirilmesinde önemli bir diyagnostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, MCP-1' in antiinflamatuvar tedavilere erken cevap vermesi olasılığı nedeni ile, albüminürideki ileri dönem değişimlerin takibindeki

klirik yararlılığı çalışmalarıyla desteklenmelidir [11].

Çalışmamızda, idrar MCP-1 düzeyinin yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla diyabetik nefropati patogeneindeki rolünü ortaya koymak üzere, tip II diyabetli hastalardaki renal hasarın derecesini gösteren üriner albümin atılımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile idrar MCP-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi ve idrar MCP-1 düzeyinin, tip II diyabetli hastalardaki nefropati gelişimine etkisinin ve diyabetik nefropatili hastalarda renal fonksiyon takibindeki kullanımının araştırılmasını amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Bu kesitsel çalışmaya, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji-Diyabet Polikliniği'nde takip ve tedavi edilen daha önce tip II diabetes mellitus tanısı konmuş 100 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma ile ilgili olarak bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı. Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, kilo, boy, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, diyabet süresi, soy geçmişi ve diğer hastalıkları sorgulandı ve bu bilgiler daha önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ) standart formül ile hesaplandı. Anti-hipertansif tedavi altındakiler, hipertansif olarak kabul edildi. Bilinen kronik karaciğer hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği, romatolojik ve diyabet dışı endokrin hastalığı, iki hafta öncesine kadar enfeksiyon ve travma öyküsü, son 2 haftadır idrar yolları enfeksiyonu, ileri derece obezitesi (VKİ  $>40 \text{ kg/m}^2$ ) ve malignitesi olanlar, serum kreatinin düzeyi  $>2 \text{ mg/dl}$  ve HbA1c düzeyleri  $>10\%$  olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların 8-12 saatlik açlıktan sonra sabah 8:00-9:00 saatleri arasında, oturur pozisyonda venöz kan örnekleri antikoagülanlı (Becton dickinson EDTA) ve düz jelli (Becton dickinson serum separator) tüplere alındı. Aynı gün hastalardan 8:00-9:00 arasında sabah ilk idrar örnekleri toplandı. Tüm kan örnekleri alındıktan sonra yarım saat içinde 1600 g'de 10 dk santrifüj edilerek hücre kısımlarından ayrıldı. İdrar örnekleri ise 450 g'de 5 dk santrifüj edildi. Serum glukoz, kreatinin, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol değerleri aynı gün içerisinde "Roche/Hitachi MODULAR PP" cihazında (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) spektrofotometrik yöntemle, HbA1c değeri, "Biorad Variant II" cihazında (Bio-Rad Laboratories, Hercules, Calif. USA) HPLC yöntemi ile çalışıldı. Sabah ilk idrarından albümin ve kreatinin değerleri yine aynı gün içinde çalışıldı. idrar albümin düzeyleri immüntürbidimetrik yöntemle "Roche Hitachi Modular DP" cihazında; idrar kreatinin düzeyleri ise, "Hitachi Modular DP" cihazında spektrofotometrik olarak "Jaffe yöntemi" ile belirlendi. İdrar MCP-1 ölçümü için idrar örnekleri santrifüj sonrasında  $-80 \text{ C}^\circ$  de analiz tarihine kadar saklandı ve ilk çözülüşünde çalışıldı.

## İdrar MCP-1 ölçümü

Spot idrar MCP-1 düzeyleri, solit faz yarı otomatik "Sand-

**Tablo 1.** Grupların idrar MCP-1, MDRD GFR, idrar albümin düzeylerinin tanımlayıcı istatistikleri ve One Way ANOVA çoklu karşılaştırma “p” değerleri

Değişkenler	NOA Grup	MİA Grup	MAA Grup	p
İdrar MCP-1 (pg/g)	156.02 (41.28-478.60)	174.99 (100.89-647.18)	245.71 (96.78-724.59)	0.003
MDRD GFR (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	83.29±14.32	78.45±20.79	57.58±16.67	<0.001
İdrar albümin (mg/g)	8.61 (3.69-26.86)	92.30 (42.50-220.26)	490.76 (330.04-1529.13)	<0.0001

Veriler ortalama±standart sapma ve Ortanca (2.5 ve 97.5 percentil) değerleri olarak sunulmuştur.

NOA: Normoalbuminürik; MİA: Mikroalbuminürik; MAA: Makroalbuminürik; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, MDRD: Modified Diet in Renal Disease.

wich Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) yöntemi (Quantikine MCP-1 ELISA; R&D Systems Inc. Minneapolis, USA) ile çalışıldı. Yöntem çalışma prensibine göre: Örnekteki MCP-1, katı faz monoklonal antikor ve bir monoklonal antikor-enzim konjugatına bağlanır ve MCP-1 molekülü ile katı faz ve enzim işaretli-antikorlar arasında sandviç modeli oluşturulur. Bağlı olmayan enzim işaretli-antikor ve örnek uzaklaştırıldıktan sonra plak, enzim-substrat ile inkübe edilerek renk oluşumu sağlanır ve oluşan bu renk ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda okunur ve absorbansları hesaplanır. Oluşan renk örnekteki MCP-1 miktarı ile doğru orantılıdır. Testin düşük konsantrasyon için gün içi ve günler arası %CV değerleri sırasıyla %4.2 ve %5.9 olup, yüksek konsantrasyon için gün içi ve günler arası % CV değerleri ise %4.5 ve %5.9’dur. İdrar MCP-1 düzeyleri, idrar örneklerinin kreatinin konsantrasyonları ile oranlanarak idrar MCP-1/kreatinin (idrar MCP-1) oranları “pg/g” olarak hesaplandı.

Hasta grubu, son 6 ay içindeki 3 ayrı ölçümün ortalaması alınarak, idrar albümin/kreatinin oranına göre 3 grupta toplandı. İdrar albümin/kreatinin oranı (idrar albümin) <30 mg/g normoalbuminürik (NOA); 30-300 mg/g mikroalbuminürik (MİA); >300 mg/g olanlar makroalbuminürik (MAA) olarak gruplandı. Hastaların GFR’leri, Modified Diet in Renal Disease (MDRD) formülüyle hesaplandı [12].

### İstatistiksel incelemeler

Veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0” programı ile değerlendirildi. Grupların normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov”; varyansların homojenliği “Levene” testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda “Oneway ANOVA” veya “Kruskal Wallis” kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda “Tukey HSD” ve “Mann Whitney U” testleri kullanıldı. “Spearman korelasyon analizi” ile olguların MDRD GFR ve idrar albümin oranları ile idrar MCP oranları arasındaki uyum değerlendirildi. “Multiple regresyon analizi” ile idrar MCP ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 esas alındı.

### Bulgular

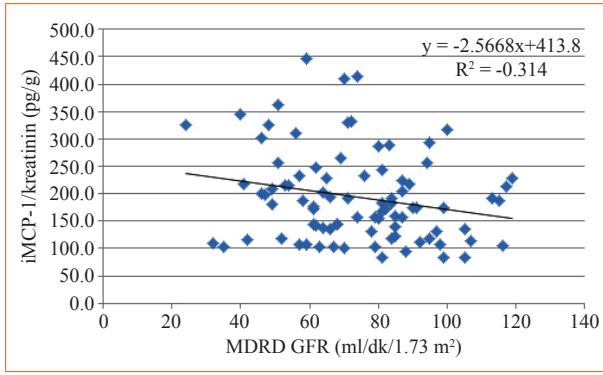
Çalışma, Temmuz-Ekim 2012 tarihleri arasında, yaşları ortalama (±standart sapma) 59.13 (±8.94), 48’i (%48) erkek ve 52’si (%52) kadın olmak üzere toplam 100 olgu üzerinde yapılmıştır.

Çoklu karşılaştırmada üç grubun idrar MCP-1 (p=0.003) ve MDRD GFR (p<0.001) değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında, idrar MCP-1 için: MAA grubu (medyan/2.5-97.5%) (245.71/96.78-724.59 pg/g), NOA (156.02/41.28-478.60 pg/g) ve MİA gruplarından (174.99/100.89-647.18 pg/g) anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla p=0.003; p=0.032). MDRD GFR için: MAA grubu (ort±SD) (57.58±16.67 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), NOA grubundan 83.29±14.32 (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)’tan ve MİA Grup (78.45±20.79 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)’tan istatistiksel olarak farklı bulundu (her ikisi içinde p<0.0001).

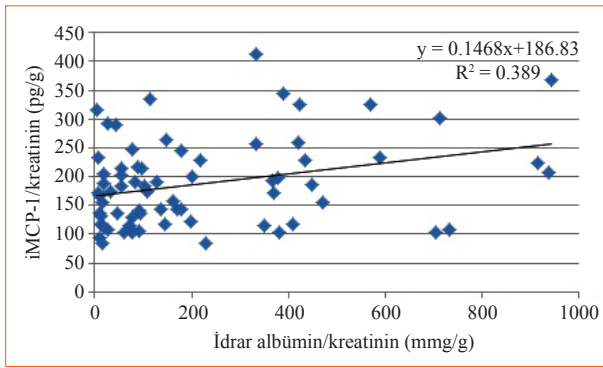
Çoklu karşılaştırmada üç grubun idrar albümin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.0001). İkili karşılaştırmalarda MAA grubu (medyan/2.5-97.5%) (490.76/330.04-1529.13 mg/g), NOA grubu (8.61/3.69-26.86 mg/g) ve MİA grubundan (92.30/42.50-220.26 mg/g) anlamlı farklılık gösterdi (her ikisi için de p<0.0001). Tüm grupların iMCP-1, MDRD GFR ve idrar albümin ölçüm sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Çoklu karşılaştırmalarda üç grubun serum kreatinin (p<0.0001), glukoz (p=0.019), trigliserit (p=0.037), LDL kolesterol (p=0.032) ve HbA1c (p=0.007) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu (Tablo 1). İkili karşılaştırmalarda glukoz için; MAA Grubu (178.44±66.49 mg/dl), NOA’dan (138.74±29.48 mg/dl) (p=0.007); trigliserit için MAA Grubu (201.22±91.56 mg/dl), NOA’dan (150.93±69.18 mg/dl) (p=0.014); HbA1c için; MAA Grubu (8.00±1.16%), NOA’dan (7.08±0.85%) (p=0.035) ve LDL Kolesterol düzeyleri için MİA Grubu (99.51±25.99 mg/dl), NOA’dan (117.74±27.59 mg/dl) (p=0.025) anlamlı farklılık gösterdi.

Tüm grupta parametreler arası uyum incelendiğinde; idrar MCP-1 ile MDRD GFR düzeyleri arasında negatif, orta düzeyde (r=-0.314; p=0.001); idrar MCP-1 ile idrar



Şekil 1. iMCP-1/kreatinin ile MDRD GFR saçılım grafiği.



Şekil 2. iMCP-1/kreatinin ile idrar albümin/kreatinin saçılım grafiği.

albumin düzeyleri arasında pozitif, orta düzey ( $r=0.389$ ;  $p<0.001$ ) ilişki olduğu saptandı (Şekil 1, 2).

Multiple lineer regresyon analizi ile glukoz, HbA1c, LDL, HDL kolesterol, trigliserit, idrar albümin, kreatinin, MDRD GFR ve VKİ değerleri ile idrar MCP-1 düzeyi arasındaki bağıntı incelendi. MDRD GFR ( $p=0.003$ ), idrar albümin ( $p=0.033$ ) ve serum kreatinin değerlerinin ( $p=0.019$ ), MCP-1 düzeyini etkiledikleri ve MCP için bağımsız risk etkenleri oldukları belirlendi ( $R^2=0.226$ ).

## Tartışma

Diyabetik nefropatinin patogeneğinde inflamatuvar ve profibrotik proseslerin rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle MCP-1 ve hücre yüzey reseptörü olan kemokin (C-C motif) reseptör 2'nin diyabetik nefropati patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. MCP-1, diyabette var olan hiperglisemik ortamın yarattığı oksidatif strese cevaben renal mezenşiyal ve tübüloepitelyal hücrelerden salınan, renal interstisyel inflamasyon ve tübüler atrofi gelişiminde rol alan, monositler için kemoatraktan özellikle bir kemokin ailesi üyesidir ve diyabetik nefropati dahil birçok glomerüler hastalıkta glomerüler ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Deneyisel modellerde ve bazı inflamatuvar renal hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalarda, normal serum MCP-1

düzeylerine karşılık, idrar yoluyla MCP-1 atılımında artış olduğu gösterilmiştir ve bu durum, MCP-1'in böbreklerdeki lokal üretimini, idrar MCP-1 atılımındaki artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, diyabetik nefropatili hastaların renal interstisyumunda MCP-1(+) hücrelere rastlanmış olması bu ihtimali güçlendirmektedir [13,14].

Biz çalışmamızda, tip 2 diyabetik hastalarda idrar MCP-1 düzeyleri ile, albüminüri ve GFR ile belirlenen renal hasar derecesi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Tilak ve arkadaşları [15] yaptıkları çalışmada artmış idrar MCP-1 düzeylerinin diyabetik nefropati progresyonu ve renal tübüler hasarla ilişkili olduğunu bulmuşlar, proteinüri varlığının MCP-1 ekspresyonunu artırarak renal hasara katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca idrar MCP-1 düzeyleri ile üriner albümin atılımı ve serum kreatinin arasında pozitif yönde, GFR ile negatif yönde anlamlı ilişki bulmuşlardır [15]. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık. Bu bulgular, idrar MCP-1 düzeyinin, GFR ölçümü ile belirlenen böbrek hasarı derecelendirilmesinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini göstermektedir [15]. Tashiro ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, idrar MCP-1 düzeyleri ile glisemik kontrol arasında negatif yönde zayıf anlamlı bir ilişki saptamışlardır [16]. Biz çalışmamızda, idrar MCP-1 düzeyleri ile metabolik parametreler arasında ilişki bulamadık. Özellikle HbA1c düzeyi ile arasında bir ilişki bulamamış olmamız, diyabetik nefropati gelişimi sürecinde rol oynayan inflamasyon sürecinin glisemik kontrolden bağımsız olarak başka faktörlerden etkilendiğini düşündürmektedir. Diyabetik kişilerde nefropati gelişimini önlemeye yönelik uygulanan kan basıncı kontrolü amaçlı antihipertansif tedavi, glisemik kontrol, statin ve diüretik tedavilerine rağmen bazı hastalarda hızlı ilerleyen bir renal fonksiyon kaybı görülmesi inflamasyonun diyabetik nefropati patogeneziindeki rolünü açıklamaktadır. Renin-Anjiyotensin Sistemi blokerlerinin kullanımının renal dokuda MCP-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Elde edilen bu bulgular doğrultusunda idrar MCP-1 düzeyleri ölçümünün, tedavi rejiminin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve ileri düzey renal hasarın önlenmesinde fayda sağlayacağı düşünülmektedir [17]. Wu ve arkadaşları da idrar protein atılım düzeyleri ile idrar MCP-1 düzeyleri arasında pozitif, GFR ile negatif anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Ayrıca bulgularımıza paralel olarak; belirgin nefropatisi olanlarda diyabet süresini daha uzun, GFR'yi daha düşük bulmuşlardır [18]. Tam ve arkadaşları yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada, diyabetiklerde fibrozis ve inflamasyon belirteçleri olan *serum connective tissue growth factor* ve MCP-1 düzeylerini ölçmüşlerdir. Hastaların 6 yıllık takibi sonrasında MCP-1'in özellikle makroalbuminürik olgularda GFR azalması ile ilişkili olduğunu bu nedenle böbrek hasarının ileri evrelerinde prognostik bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir [16].

Sonuç olarak, çalışmamızda tip 2 diyabetik nefropatili

hastalarda, renal fonksiyon kaybına paralel olarak idrar MCP-1 düzeylerinin arttığını ve bu artışın spot idrarda saptanan albümin atılımı ve MDRD GFR ile ilişkili olduğunu bulduk. Rutin çalışma kolaylığı ve test maliyetleri açısından değerlendirildikten sonra, İdrar MCP-1'in, tip 2 diyabetik nefropatili hastaların renal fonksiyonlarının takibinde ve hastalardaki renal hasarın değerlendirilmesinde prognostik bir belirteç olarak katkısı olacağını düşünmekteyiz.

### Çıkar çatışması

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

### Kaynaklar

- [1] Ritz E. Advances in nephrology: successes and lessons learnt from diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 7:46-50.
- [2] Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 5:11-8.
- [3] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Tesch GH. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. *Kidney Int* 2004; 65(1):116-28.
- [4] Furuta T, Saito T, Ootaka T, Soma J, Obara K, et al. The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(5):480-5.
- [5] Ikezumi Y, Hurst LA, Masaki T, Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 2003; 63(1):83-95.
- [6] Park IS, Kiyomoto H, Barnes JL, Woodruff K, About HE. Glomerular monocyte infiltration in early streptozotocin-induced diabetes is associated with increased expression of transforming growth factor and cellular fibronectin. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:971.
- [7] Chiarelli F, Cipollone F, Mohn A, Marini M, Iezzi A, et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1829-34.
- [8] Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58(4):1492-9.
- [9] Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes Care* 2003; 26(8):2421-5.
- [10] Han SY, So GA, Jee YH, Han KH, Kang YS, et al. Effect of retinoic acid in experimental diabetic nephropathy. *Immunol Cell Biol* 2004; 82(6):568-76.
- [11] Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(4):697-701.
- [12] Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):754-62.
- [13] Rovin BH, Doe N, Tan LC. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5):640-6.
- [14] Banba N, Nakamura T, Matsumura M, Kuroda H, Hattori Y, et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58(2):684-90.
- [15] Tilak P, Zenith K, Satyavani K, Mary B, Vijay V. Clinical significance of urinary Monocyte Chemoattractant Protein-1 (uMCP-1) in Indian type 2 diabetic patients at different stages of diabetic nephropathy. *Int J Diabetes Mellit* 2010; 2:15-9.
- [16] Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, et al. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2002; 16(1):1-4.
- [17] Tam FW, Riser BL, Meeran K, Rambow J, Pusey CD, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. *Cytokine* 2009; 47(1):37-42.
- [18] Wu CC, Chen JS, Lu KC, Chen CC, Lin SH, et al. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta* 2010; 411(9-10):700-4.