

Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA) Sendromu

The Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis (MIA) Syndrome

ÖZ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz gelişimi oldukça fazla görülmekte ve her bir parametre kendi başına mortalite ve morbidite oranını artırmaktadır. İlk olarak 2000 yılında ortaya atılan malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromunun temelini, SDBY hastalarında serum proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış ve bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki oluşturmaktadır. SDBY hastalarında proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artmasıyla anoreksiyanın da arttığı ve bu durumun malnütrisyona zemin hazırladığı bilinmektedir. Aynı zamanda sitokin seviyelerindeki artışa bağlı olarak ortaya çıkan kronik inflamasyon hızlanmış ateroskleroza neden olabilmektedir. MIA sendromunun bileşenlerinin görülme oranının artmasıyla hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri azalmaktadır. Bu nedenle derlemede; MIA sendromunun bileşenleri, bileşenlerin birbiriyle etkileşimi ve her bir bileşenle etkin mücadele etmek için izlenecek yollar hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek yetmezliği, Malnütrisyon, İnflamasyon, Ateroskleroz, Beslenme durumu

ABSTRACT

Development of malnutrition, inflammation and atherosclerosis are commonly seen in end-stage renal disease (ESRD) patients and the rates of mortality and morbidity are increased by each parameter. The basis of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome that has been proposed in 2000 for the first time is the relationship between increased serum levels of proinflammatory cytokine, malnutrition and atherosclerosis that are commonly seen in ESRD patients. The increase of proinflammatory cytokine levels in ESRD patients increases the anorexia and this is known to predispose to malnutrition. At the same time, it is reported that chronic inflammation due to elevated cytokine levels causes accelerated atherosclerosis. The life expectancy and quality of life of patients decreases with the increasing incidence of the components of the MIA syndrome. In this review, we aimed to explain the components of the MIA syndrome, the interactions of these components and effective treatment of each component.

KEY WORDS: Renal failure, Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis, Nutrition status

GİRİŞ

Malnütrisyon-inflamasyon ve ateroskleroz (MIA) sendromu; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan diyaliz hastalarında üç önemli klinik belirtinin yüksek korelasyonu olarak tanımlanmaktadır (1). İlk olarak Stevinkel ve ark. (2000) tarafından ortaya atılan MIA sendromunun temelini, SDBY hastalarında serum proinflamatuvar

düzeylerindeki artış ve bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki oluşturmaktadır (2,3). Kronik böbrek yetmezliği (KBY); birçok farklı sebebe bağlı olarak gelişen patolojik ilerlemeyle böbrek fonksiyonlarının ilerleyici yıkımına neden olmaktadır. Bu yıkım endojen böbrek fonksiyonlarının kaybına neden olmakta ve buna bağlı olarak üremik sendrom ortaya çıkmaktadır.

Sema KÜÇÜKKATIRCI¹
Nevin ŞANLIER²

- 1 Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye
- 2 Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 02.02.2015

Kabul Tarihi : 23.05.2015

Yazışma Adresi:

Sema KÜÇÜKKATIRCI

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

Tel : +90 352 207 66 66

E-posta : dyt_sema@hotmail.com

Üremik sendromun semptomları hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve böbrek transplantasyonları ile tedavi edilebilmektedir (4). Ancak, diyaliz tedavisi alan hastalarda, tedaviden önce ve tedavinin hemen bitiminde malnütrisyon ile inflamasyon belirtileri kardiyovasküler hastalık gelişimine eşlik etmektedir (1).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneğinin 2012 yılı raporlarına göre 48900 hemodiyaliz, 4777 periton diyalizi hastası bulunmaktadır (5). Türkiye’de yürütülen CREDIT çalışmasında ülkemizde KBY oranının %15,7 olduğu ve bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin yaygın olduğu bildirilmiştir (6).

SDBY hastalarında patoloji, tedavi ve komplikasyonlar son 40 yılda büyük değişiklikler göstermiştir. Renal replasman tedavisi, renal bakım ve diyaliz teknolojisindeki gelişmeler bu hastalarda yaşam beklentisini artıran efektif ve iyi tolere edilen yöntemler olarak bilinmektedir (7). Tedavi yöntemlerindeki gelişme ve iyileşmeye rağmen SDBY hastalarındaki mortalite göstergelerinin ve mortalitenin yüksek olması MIA sendromunun bileşenleri ile ilişkilendirilmektedir (1, 8).

MIA SENDROMUNUN BİLEŞENLERİ

1. Malnütrisyon

Malnütrisyon; bir veya birden çok besin ögesinin eksik veya dengesiz alınması sonucu ortaya çıkan patolojik bir durum olup diyaliz hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biridir (9, 10). HD hastalarında malnütrisyon görülme oranı %23-76, PD hastalarında ise %18-50 arasında değişmektedir (2). Diyaliz hastalarında malnütrisyon görülme oranının %73'lere kadar çıkabileceği de bildirilmektedir (10). Prevelanstaki farklılıklar çoğunlukla yaş, komorbiditeler ve diyaliz tedavisinin kalitesindeki farklılıklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. KBY’de malnütrisyon etiyojisi kompleks olup anoreksi nedeniyle yetersiz besin alımı, üremik toksisite nedeniyle ortaya çıkan bulantı-kusma, hormonal değişiklikler, asidozis ve dinlenme enerji harcamasındaki artış gibi pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (2, 11). KBY hastalarında enerji ve protein alımının azalmasına neden olan anoreksi genellikle üremik toksisitenin bir belirtisi olarak düşünülmekte ve malnütrisyonun başlıca nedeni olarak bilinmektedir (1). Aynı zamanda diyalizle protein ve enerji kaybı, diyalizat biyouyumsuzluğu, periton diyalizi boyunca abdominal rahatsızlık nedeniyle oluşabilecek iştahsızlık ve kronik inflamasyona bağlı olarak artmış katabolik süreç de malnütrisyon gelişimine sebep olmaktadır (2, 7, 10). Diyaliz hastalarında artmış CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin direkt gastrointestinal sistemi veya dolaylı olarak iştahı ve dinlenme enerji harcamasını etkileyerek malnütrisyona neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, sitokinler protein hidrolizini ve kas protein yıkımını artırarak malnütrisyona neden olmaktadır (7).

1.1. Malnütrisyonun Saptanması

KBY hastalarında malnütrisyonun belirlenmesi için pek çok farklı yöntem kullanılmaktadır. Ağırlık kaybı öyküsü,

anoreksi ve bulantı-kusma gibi diğer semptomlar gelişmekte olan veya gelişmiş malnütrisyonu gösterebilir. Üst orta kol kas çevresi, deri kıvrım kalınlıkları ve el kavrama gücü gibi antropometrik ölçümler de malnütrisyonun tanımlanmasında kullanılabilir. Bunun yanında Beden Kitle İndeksi (BKI) beslenme durumunun belirlenmesinde kullanılacak basit ve objektif bir ölçümdür. Kreatinin kinetiklerinin de beslenme durumunun saptanmasında kullanılacak metotlardan biri olduğu söylenmektedir (12). Bioelektrik empedans (BIA), çift emisyon X-ray absorpsiyometri (DXA), nükleer manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi, total vücut potasyumu ve total vücut nitrojeni gibi gelişmiş diğer yöntemler de malnütrisyonun saptanması için kullanılabilir (2, 13). Beslenme durumunun değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan formlardan biri olan Subjektif Global Değerlendirme (SGA) ve Protein Katabolizma Hızı (PCR) da kullanılan diğer yöntemler arasındadır (12, 14). Biyokimyasal bulgulardan ise albümin, prealbümin, transferin ve insülin benzeri büyüme faktörü visseral proteinlerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (2, 11). Enerji ve protein alımının hesaplanması, visseral protein havuzları, kas kayıpları ve fonksiyonel durum gibi değerlendirmelerin her biri protein-enerji malnütrisyonunun farklı yönlerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle malnütrisyonun değerlendirilmesinde geçerli ve tamamlayıcı yöntemlerin bir arada kullanılması, tek bir yöntem kullanmaya tercih edilmelidir (15).

1.1.1. Malnütrisyon Göstergesi Olarak Hipoalbüminemi

Malnütrisyon tespitinde sıklıkla kullanılan parametre serum albümin düzeyi olup KBY’de hipoalbüminemi görülmesinin birinci nedeni de malnütrisyondur (14). Fakat bireyde kronik böbrek yetmezliği yoksa yetersiz besin alımı her zaman hipoalbüminemi ile sonuçlanmamakta veya bu durumun tersine iyi beslenmiş HD hastalarının albümin seviyeleri düşük olabilmektedir (2). İnflamasyon olan ve olmayan hastaların albümin seviyelerinde belirgin farklılık görülse de beslenme durumu iyi olan ve malnütrisyonlu prediyaliz hastalarında önemli farklılıklar görülmemektedir (16). Bu sebeple serum albümin seviyesinin diyaliz hastalarında beslenme durumunu belirlemek için iyi bir belirleyici olmadığı öne sürülmektedir (12, 16). Tüm bu sonuçlara ve beslenme durumunu saptamak için kullanılacak farklı alternatif metotlara rağmen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenme durumunun saptanmasında en yaygın olarak serum albümin seviyesi kullanılmaktadır (17). Serum albümin düzeyi 4.0 g/dL’nin altında olan hastalar malnütrisyonlu olarak tanımlanmaktadır (15).

Serum albümin konsantrasyonu; protein malnütrisyonu, inflamasyon ve ekzojen kayıplar gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir. Diyetle yetersiz protein alımı serum albümin seviyesinde ılımlı bir azalmaya neden olurken, inflamasyon kendi başına belirgin bir azalmaya yol açmaktadır. İnflamasyon albümin sentezini baskılayarak ve albüminin damar içinden damar dışına taşınmasına neden olarak hipoalbüminemiye zemin hazırlamaktadır. İnflamasyon ve yetersiz protein alımının

birlikte görülmesi ise serum albümin seviyesinde oldukça büyük bir düşmeye neden olmaktadır (16, 17). Bunun yanında HD ve PD esnasında görülen ekzojen kayıplar da hipoalbüminemiye yol açmaktadır. HD hastalarında her seansta yaklaşık 8-10 g aminoasit, PD hastalarında her seansta yaklaşık 8-15 g protein kaybı olmakta ve bu miktar peritonit varlığında 20 g/güne kadar çıkabilmektedir (14).

1.2. SDBY Hastalarında Malnütrisyon Tipleri

SDBY hastalarında azalmış besin alımının ve inflamasyonun ön planda olduğu 2 tip malnütrisyon tanımlanmıştır (14, 18). Birinci tip malnütrisyon ya tek başına üremik sendromla veya fiziksel inaktivite, diyaliz tedavisi, diyet kısıtlamaları ve psikososyal etmenler gibi üremi ile bağlantılı olan diğer faktörlerle ilişkilidir. Bu tip malnütrisyonunda üremik toksisiteye bağlı olarak enerji ve protein alımı azalmakta ve düşük serum albümin düzeyi gözlenmektedir. Önemli komorbiditeler ve artmış proinflamatuvar sitokinler çoğunlukla bu tip malnütrisyonunda ortaya çıkmamaktadır (2, 19). İkinci tip malnütrisyonunda ise, albümin seviyeleri düşmekte; protein katabolizması, dinlenme enerji harcaması, oksidatif stres, CRP ve proinflamatuvar sitokin seviyeleri artmaktadır. Komorbiditeler de 2. tip malnütrisyonun belirgin özellikleri arasındadır. Bu iki tip malnütrisyonun semptomları çoğunlukla birbiriyle örtüşmekte ve diyaliz hastalarının birçoğunda genelde her iki malnütrisyonun özelliğini taşıyan miks tip malnütrisyon görülmektedir (19). SDBY hastalarında görülen iki tip malnütrisyonun özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

1.3. Malnütrisyonlu Hastalarda Beslenme Desteği

Yeterli ve dengeli bir beslenme programı ve diyaliz tedavisi tip 1 malnütrisyonun tedavisinde çoğunlukla yeterli olurken, 2. tip malnütrisyonunda beslenme durumunu düzeltmek oldukça zordur. İkinci tip malnütrisyonu tedavi ederken komorbid durumu veya kronik inflamasyon kaynağını elimine etmek gerekmektedir (19). National Kidney Foundation (NKF) HD

ve PD hastalarında yeterli enerji ve protein alımını sağlamak için en az %50'si iyi kalite protein olmak üzere 1.2 g/kg/gün protein alımını önermektedir. Bu hastalarda önerilen enerji alım miktarı ise 35 kkal/kg/gün'dür. Altmış yaşından büyük ve daha sedanter bir yaşam süren hastalarda ise 30-35 kkal/kg/gün enerji alımı kabul edilebilmektedir (15). Diyaliz hastalarında aşırı karbonhidrat alımı hipertrigliseridemi ve hiperglisemiye neden olarak morbiditeyi artırabilir. PD ve HD hastalarında diyetin karbonhidratı enerjinin % 50-60'ını oluşturmalıdır. Ayrıca diyaliz tedavisi alan hastalarda hiperlipidemi görülme oranı da yüksek olup, bu durum MIA sendromunun bir bileşeni olan ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalık insidansını artırmaktadır. Bu nedenle diyaliz hastalarında yağın toplam enerjinin %30-35'inden karşılanması gerekmektedir (20). Bunun yanında oral beslenmenin mümkün olmadığı veya uygun oral alımın başarılı olmadığı KBY hastalarında beslenme durumunu iyileştirmek için enteral beslenme önerilmektedir (21). Diyaliz tedavisi alan her hasta diyaliz tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince beslenme danışmanlığı almalı ve her hastaya diyetisyen tarafından kişiye özel beslenme programı hazırlanmalıdır (15). Tablo II'de böbrek yetmezliği evrelerine göre besin ögesi ihtiyaçları verilmiştir.

2. İnflamasyon

İnflamasyon konağın mikroorganizmalar, toksinler, fiziksel ve kimyasal iritanlar gibi zararlı uyarıcıların hücreye zarar vermesini engellemek ve organizmanın devamlılığını sağlamak için verdiği geliştirilmiş koruyucu yanıtıdır (23). İnflamasyon genellikle proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkarsa da, KBY hastalarında birçok farklı parametre inflamasyon gelişimden sorumlu tutulmaktadır (1). Üremi ve üremik sendroma eşlik eden semptomlar proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna neden olmakta ve bu hastalarda normal popülasyona göre serum proinflamatuvar sitokinlerinin 10 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (1, 14). Ayrıca, SDBY olan hastalarda akut faz

Tablo I: İki tip malnütrisyonun özellikleri (14).

	Tip 1	Tip 2
Serum albümin düzeyi	Normal veya düşük	Düşük
Diyetle protein alımı	Düşük	Normal veya düşük
Protein katabolizması	Azalmış	Artmış
Komorbid durum sıklığı	Az	Sık
Serum CRP düzeyi	Normal	Yüksek
Klinik durum	Düşük protein alımı	Ateroskleroz-inflamasyon
Diyaliz ve beslenme ile düzelme	Var	Yok
İnflamasyon varlığı	Yok	Var
Oksidatif stres	Artmış	Artmış

Tablo II: Böbrek yetmezliği evrelerine göre besin ögesi ihtiyaçları (22).

	Evre 1-4 KBY	Evre 5 HD hastası	Evre 5 PD hastası
Enerji (kkal/gün)	<60 yaş; 35 kkal/g ≥60 yaş;30-35 kkal/g	<60 yaş;35 kkal/g	<60 yaş;35 kkal/g
Protein (g/kg/gün)	0,6-0,75	1,2	1,2-1,3
Yağ	Bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risklidir. Çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ oranlarına dikkat edilmelidir. Günlük 300 mg kolesterol önerilir.		
Sodyum (mg/gün)	2000	2000	2000
Potasyum (mg/gün)	Laboratuvar sonuçlarına göre hareket edilmelidir.	2000-3000	3000-4000
Kalsiyum (mg/gün)	1200	≤2000	≤2000
Fosfor (mg/gün)	Laboratuvar sonuçlarına göre hareket edilmelidir.	800-1000	800-1000
Sıvı (mL/gün)	İdrar çıkışı normal ise kısıtlanmaz.	1000+ günlük idrar miktarı	Takip et: 1500-2000

reaktanlarından olan C-reaktif proteinin diyaliz öncesi yüksek olduğu ve bu durumun kronik inflamasyonu başlatabileceği söylenmektedir (7). Bir başka neden olarak böbrek hastalarında ileri glikoliz ürünleri ve ileri protein oksidasyon ürünlerinin birikimi de söz konusu olup bu durumun da inflamasyona neden olabileceği bildirilmektedir (11, 24). Bunun yanında, inflamasyon için önemli bir belirleyici olarak tanımlanan D vitamini eksikliği de diyaliz hastalarında oldukça yüksek oranda görülmektedir (10).

SDBY hastalarında sitokin seviyelerinin artması MIA sendromunun varlığı, oluşumu ve gelişimi üzerinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Sitokin seviyelerinin yüksekliği bu hastalarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuş ve kötü klinik bulgularla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda sitokinlerin seviyelerindeki yükselme anoreksiyanın artmasına neden olmakta ve bu durum hipotalamunemi ile sonuçlanabilmektedir. MIA sendromunun gelişiminden birincil sorumlu olan sitokinler TNF-α ve IL-1 ve akut faz yanıtının ana aracısı olan IL-6'dır (1). Proinflamatuvar sitokinlerdeki artış ubiquitin-proteosome yolağı aracılığıyla protein metabolizmasını düzenleyerek, albumin sentezini ve iştahı azaltarak kas kayıplarına neden olabilmektedir. Aynı şekilde IL-1, TNF-α ve endotoksinlerin dallı zincirli aminoasitlerin oksidasyonunu sağlayan dallı zincirli ketoasit dehidrogenazı sitümüle ederek kas proteinlerinin katabolizmasını uyardığı gösterilmiştir (1, 2). İnflamasyon, SDBY hastalarında aynı zamanda dinlenme enerji harcamasını artırmakta ve diyaliz hastalarında enerji alımında azalmaya ve dinlenme enerji harcamasında artışa bağlı olarak ortaya çıkan kaşeksinin bir başka nedenini oluşturmaktadır (2).

2.1. Malnütrisyonlu ve İnflamasyonlu Hastalarda Artmış Oksidatif Stres

Aşırı serbest radikal üretimi ve düşük antioksidan seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres endotelial disfonksiyon

ve aterogenez gelişimi için önemli bir kofaktördür (25, 26). KBY hastalarında inflamasyonla beraber oksidatif stresin arttığı ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin monosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (27). Malnütrisyonlu KBY hastalarında artmış oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların prevalansında artmaya neden olduğu söylenebilir (26).

İnsan plazması çok çeşitli antioksidan biomolekülleri içermekte ve serum albumini plazmada ana antioksidan olarak bilinmektedir. Bu yüzden malnütrisyon ve/veya inflamasyonla ilişkili olan düşük serum albumin seviyeleri oksidatif stresi artırarak aterogenezi hızlandırmaktadır (2).

3. Ateroskleroz

Aterosklerozis sözcüğü eski Yunanca'da lapa anlamına gelen ather ile sertleşmeyi belirten sklerozisin birleşmesinden oluşmuş olup kalp, beyin ve diğer organların arterleri ile aortta oluşan bozukluk olarak tanımlanmaktadır (28). Aterosklerozise bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada görülen en önemli ölüm nedenlerinden biridir. SDBY olan hastalarda KVH'ya bağlı ölümler genel popülasyona oranla yüzde 10-20 kat daha fazladır. SDBY hastalarında ateroskleroz görülmesinin çok farklı nedenleri bulunmaktadır. Bu hastalarda geleneksel risk faktörleri yüksek oranda görülse de malnütrisyon-inflamasyon ve dirençli enfeksiyonlar gibi diğer nedenler de ateroskleroz gelişiminde oldukça önemli rol oynamaktadır (29).

KVH risk faktörleri SDBY hastalarında diyaliz öncesi oldukça yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle KVH'ya müdahale etmek ve önlemek için en doğru zaman prediyaliz fazıdır. Hipertansiyon, anemi, insülin direnci, dislipidemi ve üremik toksinlerin birikimi gibi KVH risk faktörleri SDBY'nin ilerlemesiyle ağırlaşmaktadır. Böbrek hastalıklarının ilerlemesi aynı zamanda ateroskleroz için bir diğer risk faktörü olan inflamasyon prevalansının artmasına neden olmaktadır (30).

KVH için en önemli risk faktörlerinden biri olan kronik inflamasyon aterosklerozis gelişimini hızlandırmaktadır (31, 32). IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve CRP ile fibrinojen gibi akut faz reaktanların bu duruma direkt neden olduğu bilinmektedir (33). Özellikle IL-6'nın bu süreçte oldukça önemli olduğu ve IL-6 seviyelerinin artmasının kardiyovasküler hastalık öyküsü ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (34).

SDBY hastalarında ciddi osteopati görülmekte ve bu durum yumuşak dokularda aşırı miktarda kalsiyum ve fosfor birikimine zemin hazırlamaktadır. Vasküler kalsifikasyon SDBY hastalarında iskemik kalp hastalıkları için bir diğer risk faktörüdür (30). Bu hastalarda, kalp kapakçığındaki kalsifikasyon inflamasyon varlığı ve malnütrisyon ile ilişkili bulunmuştur. TNF- α nın in vitro çalışmalarda vasküler kalsifikasyonu desteklediği gösterilmiş, SDBY hastalarında inflamasyon ve yüksek kalsiyum-fosfat üretimi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (7). Ayrıca, normal endotelial fonksiyon kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli olup, endotelial hasar; lipid birikimi, düz kas proliferasyonu ve vazospazma neden olmaktadır. Endotelial disfonksiyon inflamasyonla da ilişkilidir. İnflamasyon ve artmış aterosklerozun endotelial disfonksiyon ve aterogenez gelişimindeki en önemli faktör olarak bilinen oksidatif stres ile de dolaylı olarak ilişkili olabileceği söylenmektedir (35). SDBY hastalarında çoğunlukla inflamasyonla ilişkili olarak ortaya çıkan anemi, ileri glikoliz ürünleri ve homosistein seviyelerinin artması da vasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (11, 36-38).

3.1. SDBY Hastalarında Serum Albümin, Serum CRP Düzeyleri ve Kardiyovasküler Hastalıklar

SDBY hastalarında görülen hipoalbüminemi kardiyovasküler mortalite için belirleyici bir faktördür. Albümin seviyelerinin düşmesiyle kardiyovasküler mortalite oranlarının arttığı bildirilmektedir. Aynı zamanda inflamasyona bağlı artmış mortalite oranları malnütrisyonun çok hipoalbüminemi ile ilişkili bulunmuştur (10).

Böbrek yetmezliklerinde artan CRP düzeyleri de kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir belirleyicisidir. Yüksek CRP seviyeleri yüksek morbidite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2, 10).

3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ağırlık Kaybı

Kalp yetmezliğinin malnütrisyonla (kardiyak kaşeksi) ve artmış proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (2, 7). Kalp yetmezliği olan hastaların %50 den fazlasının kardiyak kaşeksi belirtileri taşıdığı bilinmektedir. Kardiyak kaşeksinin patolojisi tam olarak anlaşılammış ve besin alımı ile kardiyak kaşeksi arasındaki ilişki ortaya konamamıştır (39). TNF- α ve IL-6 seviyelerinin kardiyak kaşeksi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin bu hastalarda bağırsak permeabilitesini değiştirerek yağsız vücut kitlesinin

kaybında önemli rol oynadığı söylenmektedir. Kardiyak kaşeksi bu hastalarda mortalite için güçlü bir belirleyicisi olup, diyaliz hastalarında kalp yetmezliği prevalansı oldukça yüksektir (2).

Hipoalbüminemi ve inflamasyon diyaliz hastalarında mortalitenin önemli belirleyicileri iken malnütrisyonun mortalite için bu komplikasyonlar kadar yaygın bir neden olmadığı bildirilmektedir. Malnütrisyon böbrek hastalarında ölümlerin %5'inin daha azından sorumlu iken, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar diyaliz hastalarında en yaygın ölüm nedenidir (24).

3. MIA Sendromunun Tedavisinde Yeni Stratejiler

Diyaliz tekniklerindeki ilerlemelere rağmen diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarının oldukça yüksek olması yeni tedavilere olan ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır. Kalp yetmezliği, kas kayıpları ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki güçlü ilişki varlığı diyaliz hastalarında kardiyak performansı optimize etmenin önemini vurgulamaktadır (2). Bu bakış açısıyla, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEIs) tedavisi dikkat çekebilir. Bu sınıf ilaçlar kardiyak fonksiyonu geliştirmekte ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölüm oranını azaltmaktadır (40). Aynı zamanda daha iyi beslenme durumu ve daha düşük TNF- α seviyeleri ile de ilişkilidir (2).

Diyaliz hastalarında antioksidan ve antiinflamatuvarlardan zengin beslenmenin önemi de vurgulanmaktadır. Konuyla ilgili yapılan bir pilot çalışmada; hipoalbüminemik hemodiyaliz hastalarının antioksidan ve antiinflamatuvar beslenme ile albümin seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (41). Bir başka çalışmada, diyaliz tedavisi boyunca antiinflamatuvar beslenme tedavisi alan hastaların albümin seviyelerinin artarken CRP seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (42). KBY hastalarında antioksidanlardan zengin beslenme ile oksidatif stresin azaldığı da bildirilmektedir (43). Yapılan bir çalışmada, antiinflamatuvar besin desteği alan KBY hastalarında oksidatif stres ve inflamasyonun azaldığı gözlenmiştir (44). Diyet antioksidanları ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada da, antioksidan beslenme ile oksidatif stres seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (45). Ramos et al. (46) çalışmasının sonuçları ise bu veriler ile çalışmaktadır. Çalışmada antiinflamatuvar beslenme desteklerinin oksidatif stres ve inflamasyon göstergeleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

MIA sendromunun bileşenleri üzerine diyaliz tedavilerinin etkileri de değerlendirilmiştir. Konuya ilişkin yapılan bir çalışmada HD ve PD karşılaştırılmış; iki grupta da inflamasyon göstergelerinin benzer olduğu görülmüştür. Malnütrisyon göstergeleri HD alan grupta daha iyi seyrederken, PD nin ateroskleroz gelişimini önlemede daha etkin olduğu görülmüştür. Bu nedenle tedaviye karar vermeden önce MIA sendromunun bileşenlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve bireysel karar verilmesi gerekliliği bildirilmiştir (47). Bir başka çalışmada

ise standart periton diyaliz solüsyonu ile daha düşük glikoz ve Ca içeren biyo uyumlu solüsyon karşılaştırılmıştır. İki grup arasında inflamatuvar sitokin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmezken, biyo uyumlu solüsyon kullanılan grubun beslenme durumunun daha iyi ve ateroskleroz risk faktörleri gelişiminin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (48).

Anabolik steroidler, büyüme hormonu ve egzersiz tedavilerinin kendi başına veya beslenme destekleri ile birlikte kullanılması malnütrisyonu önlemede benimsenen stratejiler olarak bildirilmektedir. Bunun yanında; iştah düzenleyiciler, antiinflamatuvar yaklaşımlar ve yeni anabolik maddeler de yeni tedaviler olarak ortaya çıkmaktadır (49). Antiinflamatuvar yaklaşımlar yeni tedavi seçenekleri arasında yer alsa da, SDBY hastalarında kronik inflamasyonun tedavisine yönelik yayınlanmış bir rehber bulunmamaktadır (31).

SONUÇ ve ÖNERİLER

SDBY olan hastalardaki klinik bulgular ve inflamatuvar sitokinler arasındaki etkileşim, MIA sendromunun varlığını ve gelişimini desteklemektedir. Hastalara uygulanacak medikal tedaviler ile yaşam tarzı değişikliklerinin, beslenme durumunu ve inflamasyonu iyileştirerek kardiyovasküler hastalık gelişim riskini azaltacağı bildirilmektedir. Her hasta için MIA sendromunun bileşenlerinin ayrı ayrı incelenmesi gerekmektedir. Malnütrisyonlu hastaların beslenme durumları kılavuzların önerileri doğrultusunda değerlendirilmeli ve hastalara uygun beslenme desteği yapılmalıdır. İkinci tip malnütrisyonunda beslenme durumunu düzeltmek oldukça zor olduğu için bu hastalarda komorbid durumu veya kronik inflamasyon kaynağını elimine etmek gerekmektedir. Antioksidan ve antiinflamatuvarlardan zengin beslenme SDBY hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres gelişimini azaltmakta ve böylece ateroskleroz gelişimini önlemektedir. Fakat beslenme müdahalelerin etkinliğini inceleyen daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Malnütrisyon, inflamasyon, sitokinler, oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran daha fazla çalışma yapılmalı ve bu çalışmalar ışığında MIA sendromunun tedavisine yönelik bir protokol oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M: Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *Journal of Renal Care* 2011;37:12-15
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-960
3. Heaf J: High transport and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome. *Peritoneal Dialysis International* 2003;23:109-110
4. Mercanlıgil SM: Böbrek hastalıklarında beslenme. In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, Merdol TK, Pekcan G, Yıldız E (ed), *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık, 2011;215-257
5. Seyahi N: Türk Nefroloji Derneği 2012 Yılı Türk Böbrek Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği
6. Süleymanlar G, Utaş G, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabaş AR, Serdengeçti K: A population-based survey of chronic renal disease in Turkey – the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-1871
7. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28-31
8. Pecoits-Filho RNI, Lindholm B, Hoff CM, Schalling M, Stenvinkel P: Genetic approaches in the clinical investigation of complex disorders: Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) as a prototype. *Kidney International* 2003;63:162-167
9. Altaş B, Kuloğlu Z: Malnütrisyonlu çocuğa yaklaşım. *Turkish J Pediatr Dis* 2011;5:54-64
10. Karbasi-Afshar P, Taheri S: Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA Syndrome) in dialysis patients: A literature review. *Iranian Heart Journal* 2013;13:18-26
11. Rao P, Reddy GC, Kanagasabapathy AS: Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2008;23:209-217
12. Janardhan V, Soundararajan P, Rani NV, Kannan G, Thenarasu P, Chacko RA, Reddy CUM: Prediction of malnutrition using modified subjective global assessment-dialysis malnutrition score in patients on hemodialysis. *Indian J Pharm Sci* 2011;73:38-45
13. Sezer S, Arat Z, Özdemir FN: Kronik böbrek yetmezliğinde malnütrisyon. *Turk Neph Dial Transpl* 2000;3:125-129
14. Demir M, Tonbul HZ: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (Mia Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005;14:160-165
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:1-290
16. Friedman AN, Fadem SZ: Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:223-230
17. Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Barany P, Lindholm B, Qureshi AR: Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1-8
18. O'Keefe A, Daigle NW: A new approach to classifying malnutrition in the hemodialysis patient. *J Ren Nutr* 2002;12:248-255
19. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Cannata-Andia JB, Hörl WH, Ritz E: Nutritional status in dialysis patients: A European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:563-572
20. Kızıltan G, Türker P: Böbrek hastalıkları ve beslenme tedavisi. In: Alphan ET (ed), *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara: Hatipoğlu Yayınları, 2013;693-697

21. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Kuhlmann M, Mann H, Hörl WH: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clinical Nutrition* 2006;25:295-310
22. Ünal HÜ, Korkmaz M, Selçuk H: Kronik böbrek hastalarında malnütrisyon patogenezi ve değerlendirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji* 2010;14:103-111
23. Şentürk N: Kütanöz inflamasyon. *Turkderm* 2013;47:28-36
24. Stenvinkel P: Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:33-38
25. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB: Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology & Medicine* 2010;49:1603-1616
26. Förstermann U: Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Eur J Physiol* 2010;459:923-939
27. Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD – the role of myeloperoxidase. *J Nephrol* 2004;17:72-76
28. Baysal A: Kardiyovasküler aterosklerotik hastalıklarda beslenme. In: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, Merdol TK, Pekcan G, Yıldız E (ed), *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayıncılık, 2011; 297-323
29. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P: Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: A global perspective. *Blood Purification* 2002;20:454-458
30. Türkmen K, Tonbul HZ: Kronik böbrek hastalığında vasküler kalsifikasyon. *Turk Neph Dial Transpl* 2010;19:82-87
31. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B: Chronic systemic inflammation in dialysis patients: An update on causes and consequences. *ASAIO Journal* 2004;50:lii-lvii
32. Pawlaczyk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. Malnutrition -- inflammation -- atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure. *Pol Merkur Lekarski* 2003;15:334-341
33. Libby P, Okamoto Y, Rocha V, Folco E: Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74:213-220
34. Spoto B, Mattace-Raso F, Sijbrands E, Leonardi D, Testa A, Pisano A, Pizzini P, Cutripi S, Parlono RM, D'Arrigo G, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C: Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 gene with cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:232-240
35. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-1280
36. Macdougall I, Cooper AC: Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. *European Journal of Clinical Investigation* 2005;35:32-35
37. Stenvinkel P: Anaemia and inflammation: What are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:17-22
38. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, Heimburger O, Anderstam B, Lindholm B: Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: Influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41:89-95
39. Temizhan A: Kalp yetersizliğinde özel durumlar: Kalp yetersizliğinde kaşeksi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1:137-142
40. Yavuz HA, Süleymanlar G: Böbrek hastalıklarının tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kombinasyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2004;13:55-62
41. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, Youngmee K, Voss AC, Benner D, Feroze U, MacDougal IC, Tayek JA, Norris KC, Kopple JD, Unruh M, Kovsdy CP, Kalantar-Zadeh K: Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: Results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:247-257
42. Daud ZAM, Tubie B, Adams J, Quainton T, Osia R, Tubie S, Kaur D, Khosla P, Sheyman M: Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:187-195
43. Sahni N, Gupta KL: Dietary antioxidants and oxidative stress in predialysis chronic kidney disease patients. *J Nephropathology* 2012;1:134-142
44. Salehi M, Sohrabi Z, Ekramzadeh M, Fallahzadeh MK, Ayatollahi M, Geramizadeh B, Hassanzadeh J, Sagheb MM: Selenium supplementation improves the nutritional status of hemodialysis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:716-723
45. Gupta KL, Sahni N: Dietary antioxidants and oxidative stress in predialysis chronic kidney disease patients. *J Nephropathol* 2012;1:134-142
46. Ramos LF, Kane J, McMonagle E, Le P, Wu P, Shintani A, İkizler TA, Himmelfarb J: Effects of combination tocopherols and alpha lipoic acid therapy on oxidative stress and inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:211-218
47. Tonbul H, Demir M, Altuntepe L, Güney İ, Yeter E, Türk S, Yeksan M, Yıldız A: Malnutrition–inflammation–atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Renal Failure* 2006;28:287-294
48. Stankovic-Popovic V, Nestic V, Popovic D, Maksic D, Colic M, Vasilijic S, Vucinic Z, Milicic B, Radjen S, Dimkovic N: Effects of conventional versus biocompatible peritoneal dialysis solutions on peritoneal and systemic inflammation, malnutrition and atherosclerosis in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2011;76:314-322
49. İkizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Kuhlmann MK, Stenvinkel P, TerWee P, Teta D, Wang AY, Wanner C: Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: A consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney International* 2013;84:1096-1107