

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BD

**DİYALİZ HASTALARINDA KALSİFİKASYON,
MALNÜTRİSYON, İNFLAMASYON VE
ATEROGENEZ İLİŞKİSİ**

YAN DAL TEZİ
DR. RÜYA MUTLUAY

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÜLVER DERİCİ

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2007-11
proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA - 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BD

**DİYALİZ HASTALARINDA KALSİFİKASYON,
MALNÜTRİSYON, İNFLAMASYON VE
ATEROGENEZ İLİŞKİSİ**

YAN DAL TEZİ
DR. RÜYA MUTLUAY

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÜLVER DERİCİ

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2007-11
proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA – 2009

TEŞEKKÜR

Öncelikle gerek iç hastalıkları gerekse nefroloji eğitimim esnasında her zaman yanımda olan başta **Prof Dr Şükrü Sindel** olmak üzere tüm Nefroloji Bilim Dalı Öğretim üyelerine ve tez öğrencisi olduğum **Doç Dr Ülver Derici**'ye, en zor anımızda yardımını esirgemeyen **Dr Sevim Gönen** başta olmak üzere tüm Nefroloji Laboratuvarı çalışanlarına ve **Prof Dr Oğuz Söylemezoğlu**'na, tezin her aşamasına birebir tanıklık ve yardım eden **Dr S. Müge Değer** ve **Dr Ceyla Konca**'ya, karotis intima-media kalınlığı ölçümünde özveri ile çalışan **Dr Çağrı Ağırgün**, **Dr Ferda Akkıyal** başta olmak üzere Radyoloji BD'nın kıymetli araştırma görevlilerine ve **Prof Dr Hakan Özdemir**'e, yine aynı bölümden direkt grafileri skorlayan **Yrd Doç Dr Serap Gültekin**'e, valvuler kalsifikasyon değerlendirmelerini yapan **Yrd Doç Dr Gülten Taçoy**'a ve kıymetli hocam **Prof Dr Atiye Çengel**'e, verdikleri koşulsuz destek için Hemodiyaliz sorumlu hemşiresi **Selma Fidan** ve Periton Diyaliz Sorumlu hemşiresi **Leyla Tekeli** başta olmak üzere tüm hemşire ve personel iş arkadaşlarıma ve de tüm diyaliz hastalarımıza teşekkür etmeyi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar: s5

Giriş: s6

Genel Bilgiler:

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Vasküler Kalsifikasyon: s7-10

Vasküler Kalsifikasyon İnhibitörleri: s11-18

Vasküler Kalsifikasyonda Tanı: s18-19

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Malnütrisyon: s20-27

Malnütrisyon-İnflamasyon-Aterosklerozis Sendromu: s27-32

Gereç ve Yöntem: s33-36

Bulgular: s37-52

Tartışma ve Sonuç: s53-64

Özet: s65

Abstract: s66-67

Kaynaklar: s67-93

KISALTMALAR

BMP: Kemik morfogenetik protein

MIA: Malnütrisyon-inflamasyon-aterosklerosis

MGP: Matriks G1a proteini

EBCT: Elektron beam tomografi

MSCT: Multi-slice spiral tomografi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

SGA: Subjektif global değerlendirme

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

IL-6: Interleukin-6

OAKB: Ortalama arteriyel kan basıncı

KIMK: Karotis intima-media kalınlığı

VKI: Vücut kitle indeksi

IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

OPG: Osteoprotegerin

OPN: Osteopontin

RANK: Reseptör aktivatör nukleer kappa B

RANKL: RANK ligand

TNF: Tümör nekrosis faktör

TRAIL: TNF ilişkili apoptosisi indükleyen ligand

Hs-CRP: Yüksek duyarlı C-reaktif protein

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

GİRİŞ

Kardiyovasküler mortalite diyaliz hastalarının ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Pekçok neden tarafından indüklenen vasküler ve valvuler kalsifikasyon akselere ateroskleroz ile kendini gösterir. Kalsifikasyon etyopatogenezinde hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve hiperparatroidizm gibi bilinen nedenlerin yanısıra pekçok yeni proteinin rolünün olduğu günümüzde bilinmektedir. Bu proteinlerin bir kısmının kalsifikasyonu engelleyici bir kısmınınsa arttırıcı etkileri mevcuttur.

Günümüze değin yapılmış olan çalışmalar diyaliz hastalarında azımsanmayacak oranda malnütrisyonun varlığını ve bu durumun da artmış mortalite ve morbidite ile birlikte olduğunu göstermiştir. Malnütrisyonla sadece kardiyovasküler nedenlere bağlı değil tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbidite riski artmaktadır. SDBY'likli hastalarda malnütrisyonu tetikleyen ve arttıran pek çok neden bulunmaktadır. Bu nedenler içerisinde hastaların maruz kaldıkları proinflamatuvar statusun önemi giderek daha da fazla anlaşılmaya başlanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler sadece malnütrisyon gelişiminde değil akselere ateroskleroz patogenezinde de önemli rol oynamaktadır.

Bu çalışmada diyaliz tedavisi gören hastalarımızdaki malnütrisyon ve vasküler-valvuler kalsifikasyon derecelerini saptamayı planladık. Bunun yanında kalsifikasyon patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen fetuin-A ve osteopontinin yanısıra proinflamatuvar durumun önemli belirteçlerinden olan hs-CRP ve IL-6 seviyelerini ölçtük. Sağlıklı popülasyon ve renal yetmezlikli hastalarda ateroskleroz oluşumunda rolü tartışmalı olan homosistein düzeylerini ve aterogenezin göstergesi olan karotis intima-media kalınlıklarını ultrasonografik olarak belirledik. Sonuç olarak malnutrisyon, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve inflamasyon dörtgenini kendi hasta grubumuzda değerlendirerek aralarındaki ilişkileri belirlemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Vasküler Kalsifikasyon

İlerleyici kardiyovasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliği hastalarının önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir [100]. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyon direkt grafilerde ilk olarak 1976 yılında tanımlanmıştır [111]. 1969-1977 yılları arasında ölen hemodiyaliz hastalarının otopsileri incelendiğinde vasküler kalsifikasyon sıklığının %50-80 gibi dikkate değer bir şekilde yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir [91].

Kalsifikasyon genellikle büyük ve küçük arterlerde, myokardium ve kalp kapaklarında izlenen bir durum olmakla birlikte tüm yumuşak dokularda da kalsifikasyon gelişebilir. Kalsifikasyon damarların intima veya media tabakasında yerleşir. İntimal kalsifikasyon klinik olarak kendini sıklıkla ateroskleroz ile birlikte gösterir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara içimi bu tip kalsifikasyonlar için risk faktörleridir [134]. Medial kalsifikasyonlar ise diabetiklerde, ileri yaşlarda ve kronik renal yetmezlik varlığında sıklıkla izlenir. Medial kalsifikasyonlu hastaların sağ kalım oranlarının intimal kalsifikasyonlu hastalara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir [100]. Kronik böbrek yetmezlikli ve hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda 2 tip kalsifikasyonun da birarada olduğu bunlardan intimal kalsifikasyonun daha çok yaş ve geleneksel risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi gibi) ile bağlantılı olduğu; ikinci tip kalsifikasyon olan pre-dominant medial kalsifikasyonun ise uzamış diyaliz süresi ve kalsiyum (Ca) x P (fosfor) balansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [35,100,186]. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sıklıkla birarada izlenen bu kalsifikasyonlar bu hastalardaki artmış kardiyovasküler hastalıklardan ve mortaliteden de sorumlu tutulmaktadır [35]. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kalp kapak kalsifikasyon insidansının sağlıklı

populasyona oranla belirgin olarak arttığı ve bu grup hastalarda stenozun progresif ve hızlı olduğu bilinmektedir [8,33,104]. Bu özel hasta grubunda artmış mitral ve aortik kapak kalsifikasyonunun yaş ile anlamlı korelasyonu Ribeiro ve ark.'larının yaptığı çalışmada gösterilmiştir [148]. Koroner arter kalsifikasyonu da kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde sağlıklı populasyona göre 2 ile 5 kat daha fazla saptanmaktadır [67]. Günümüze kadar yapılmış olan büyük çalışmalar koroner arter kalsifikasyonu ile kardiyovasküler olay arasındaki güçlü birlikteliği göstermiştir [178,179].

Kalsifikasyonun bölgesi neresi olursa olsun kardiyovasküler kalsifikasyonlar için diyabet önemli bir risk faktörüdür. Diyabetin son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da vasküler kalsifikasyon için tek başına, bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [62]. Bir çalışmada diyabetik renal yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyon oranı % 47.1 olarak verilirken non-diyabetik hasta grubunda bu oran %13.6 olarak bildirilmiştir [60].

Diyaliz hastalarında görülen vasküler kalsifikasyonun temelinde artış gösteren kalsifikasyon uyarıcılarının (hiperfosfatemi, hiperkalsemi, artmış okside LDL-kolesterol, hiperleptinemi) yanısıra düzeyi azalan kalsifikasyon inhibitörlerinin de (matrix Gla protein, fetuin-A, osteoprotegerin, osteopontin gibi) rolü vardır [67,113].

Vasküler kalsifikasyonun gelişimi ve progresyonunda kronik inflamasyon ve malnütrisyonun önemli oranda etkili olduğu günümüze değin yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir [62]. Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarda sıklıkla artmış C-reaktif protein ve azalmış serum albumin düzeyleri bildirilmiştir [61].

Fosfat vasküler kalsifikasyonun en büyük uyarıcısıdır [31]. Exvivo kültür ortamında yüksek fosfor düzeyi (2 mmol/L) ile vasküler kalsifikasyonun başlatılabildiği gösterilmiştir [46]. İn vitro çalışmalar üremik serumun ve bir fosfat vericisi olan α -gliserofosfatın sıgırların vasküler düz kas hücrelerinde alkalen fosfataz aktivitesini ve osteopontin ekspresyonunu

indüklediğini göstermiştir [24]. Benzer sonuç insan aort düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir [66]. Bu çalışmada artmış fosfor düzeyinin osteoblastik farklılaşma belirteçlerinden olan osteokalsin ve *Osf2/Cbfa-1* ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır [66]. Klinik çalışmalarda da serum fosfor düzeyinin hemodiyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklar için prediktif bir belirteç olduğu izlenmiştir [12,145]. Vasküler kalsifikasyon sadece serum fosfor düzeyindeki artışla değil başka faktörlerle de uyarılabilir [115,143,177]. Diyaliz hastalarında vasküler kalsifikasyon oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörler Tablo I’de özetlenmiştir [35]. Lomashvili ve ark. vasküler kalsifikasyon patogenezinde dokü-nonspesifik alkalın fosfataz (TNAP)’ın rolü olabileceğine dair veriler sunmuşlardır. Bu çalışmada üremik ratların damar duvarında TNAP’ın inorganik pirofosfat yolu ile vasküler kalsifikasyon üzerine olan uyarıcı etkisi tanımlanmıştır [98]. Gelecekte selektif TNAP inhibisyonu ile vasküler kalsifikasyon üzerine azaltıcı yönde bir etki söz konusu olabilecek gibi görünmektedir [158].

Tablo I . Üremik Hastalarda vasküler kalsifikasyon için risk faktörleri

Değiştirilebilir risk faktörleri	Değiştirilemez risk faktörleri
Serum fosfor düzeyi	İleri yaş
Serum kalsiyum düzeyi	Diyaliz süresi
Kalsiyum-fosfor çarpımı(CaxP)	Cinsiyet
Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanımı	İrk?
Hiperparatroidizm	Genetik
D vitamini kullanımı	
Dislipidemi	
İnflamasyon	
Hipertansiyon	
Diğer: oksidatif stres, varfarin, glukoz, homosistein, leptin, aşırı demir yüklemesi, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri	
Apoptosis	

Vasküler Kalsifikasyon İnhibitörleri

Matriks G1a proteini (MGP): Hem arteryel hem de kıkırdak kalsifikasyonunun inhibitörü olan matriks G1a proteini pek çok dokudan (böbrek, akciğerler, kalp, kıkırdak doku ve en yoğun olarak da vasküler düz kas hücrelerinde) eksprese olur. Bu protein 84 aminoasitli ve 12 kDa ağırlığında olup beş γ -karboksi glutamik asit rezidüsü içerir [144]. MGP'si olmayan farelerde vasküler düz kas hücrelerinin spesifik uyarılması yolu ile lokal MGP üretiminin sağlanması halinde vasküler kalsifikasyondan korunabilmek mümkün olmaktadır [120]. K vitamini açısından diyetin zenginleştirilmesinin sağlıklı damar duvarı ile olan korelasyonu bir çalışma ile gösterilmiştir [44]. Vitamin K antagonisti olan warfarin uygulaması ile MGP'nin γ -karboksilasyonunun inhibe edilmesi sonucunda vasküler kalsifikasyonda belirgin artışlar tanımlanmıştır [142]. Warfarin tedavisi ile aort kapağı kalsifikasyonunda da artışların olduğu gösterilmiştir [85,159]. Warfarinin kalsifikasyon üzerine olumsuz etkileri renal yetmezlikli hastalarda da belirtilmiştir [38]. Koos ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada oral antikoagulan kullanan diyaliz hastalarında kullanmayanlara oranla vasküler kalsifikasyon skorlarının belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir [85].

G1a rezidülerinin bilinen fonksiyonlarından biri kalsiyum iyonlarını bağlamalarıdır [47]. MGP'nin kalsifikasyon üzerine olan inhibitör etkisi açık bir biçimde MGP-knockout farelerde gösterilmiştir [103]. MGP'den yoksun fareler dramatik vasküler kalsifikasyon ve kırıklarla, aort rüptürü ile ölmüşlerdir [103]. MGP promineralizasyon faktörü olan kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2)'nin aktivitesini inhibe ederek osteogenik farklılaşmayı azaltabilir [14]. BMP-2 aterosklerotik lezyondaki hücrelerde eksprese olur ve ekspresyonu oksidatif stres, inflamasyon veya hiperglisemi ile uyarılabilir [13,42]. Vasküler düz kas hücresinde MGP ekspresyonu ve aktivitesi üzerinde etkili faktörler tablo II'de görülmektedir [144].

Tablo II. Vasküler düz kas hücresinde MGP üzerinde etkili faktörler

MGP ekspresyonu	Etki
Retinoik asit	↓
Vitamin D₃	↑
Ekstrasellüler kalsiyum iyonları	↑
TGF-β	↓
T₃	↑
MGP aktivitesi	
Vitamin K_{H2}	↑
Warfarin	↓
Kalumenin	↓?

MGP'nin vasküler kalsifikasyonun başlangıç aşamasında önemli rol oynayan apoptosis üzerinden de etkileri vardır. Apoptosisle yanıt olarak MGP ekspresyonunun up-regule olduğu gösterilmiştir. MGP mRNA ekspresyonu, rat glioma hücreleri ve rat ventral prostatik epitelial hücrelerinde apoptosisle uyarılmaktadır [9,19].

Osteoprotegerin (OPG): OPG tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süperailisinin bir üyesi olup TNFR ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. Başlangıçta 401 aminoasit olarak sentezlenen bir polipeptid iken 21 aminoasitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 aminoasitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır [90]. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklast oluşumunu önleyici

aktiviteye sahiptir. OPG'nin 4., 5. ve 6. bölgelerinin apoptotik sinyalin iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TNF ilişkili apoptosisi indukleyen ligand (TRAIL) ile bağlanarak TRAIL'le induklenen apoptosisi inhibe edebileceği bildirilmiştir. TRAIL'de OPG'nin osteoklast oluşumu üzerine olan inhibitör etkisini engelleyebilir. Proteinin 7. bölgesinde heparin bağlayan bir bölüm bulunur. OPG'nin bu bölgesi Reseptör aktivatör nukleer kappa B ligand (RANKL) bağlayan bölgesinden uzaktadır ve kemik yıkımını inhibe edici etkisi ile ilişkili değildir. OPG bir transmembran proteoglikanı olan sindekan-1'e heparin bağlayan bölgesi aracılığı ile heparin sülfat yan zincirleriyle bağlanarak hücre içine alınır ve bir kısmı lizozomlar aracılığı ile yıkılır. RANKL/OPG kompleksinin yıkımının da sindekan-1'e bağlanması aracılığıyla olabileceği gösterilmiştir [53,86,90].

OPG osteoklastların yarattığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve anti-rezorbatif etkilidir. Kemik dokudaki etkileri Reseptör aktivatör nukleer kappa B (RANK) ve RANK ligand (RANKL)'ın etkisi ile ters yönde olmaktadır. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller [15,86]. İki juvenil Paget hastasında OPG'nin 100 kilobazlık kısmında homozigot delesyon gözlenmiş olması ve bu hastalarda kemik yıkımının artmış olması OPG'nin insanlarda kemik koruyucu rolünü göstermektedir [86,187]. OPG osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik hücre tarafından sentezlenir [15,90]. OPG salınımı pek çok sitokin, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir; Transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfogenetik protein ve 17 β -östradiol OPG-mRNA seviyelerini arttırır. Glukokortikoidler, siklosporin-A, paratroid hormon, Prostoglandin E₂ ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe eder [17,53,85]. Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür [105].

Osteopontin (OPN): Kemiklerde, böbrekte, dişte ve dokuların epitelial hatlarında bulunan 44 kD ağırlığında güçlü bir asidik fosfoproteindir [124]. Bu protein güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür [164]. Aterosklerotik dokuda, aort stenozunda, böbrek taşlarında ve tümörlerde OPN ekspresyonunun olduğu bilinmektedir [45]. Bir fosfoprotein adezyon molekülü olarak sekrete edilen osteopontin, kalsiyum iyonlarına karşı yüksek afinite gösterir [160]. Yaklaşık olarak 1 mol OPN 50 mol kalsiyum bağlar [25]. Ayrıca OPN monositik hücrelerde karbonik anhidraz II enziminin ekspresyonunu ve ekstrasellüler ortamın asidifikasyonunu artırır [164]. Karbonik anhidraz enzim eksikliğinde ise yumuşak doku kalsifikasyonlarına yatkınlığın arttığı bilinmektedir [163]. Ciltte kalsifikasyonu olan kronik böbrek yetmezlikli vakalarda immunohistokimyasal boyama ile kalsifiye dokuda OPN birikimi olduğu gösterilmiştir [151]. Benzer biçimde vasküler kalsifikasyonu olan böbrek yetmezlikli vakaların düz kas hücrelerinde de OPN ekspresyonunun belirgin olarak arttığı gözlenmiştir [3]. Yapılan çalışmalarda kalsifiye prostetik kalp kapaklarında belirgin biçimde osteopontin ekspresyonunun olduğu saptanmıştır [160]. Romatizma dışı sklerotik aort kapaklarında da belirgin osteopontin ekspresyonu bildirilmiştir [117]. OPN'nin üriner kalsifikasyon inhibitörü olduğu da bilinmektedir. OPN in-vitro ortamda kalsiyum okzalat kristallerinin nukleasyonunu, gelişimini ve agregasyonunu inhibe eder [84,188]. Vasküler kalsifikasyondaki bu önemli rolünün yanında OPN son zamanlarda otoimmün hastalıklarda önem kazanan bir sitokindir. Romatoid artritin patogenezinde TNF- α ile birlikte OPN'in rolü olduğu ve geliştirilen yeni tedavi modalitelerinde hedefi oluşturdukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [137].

Fetuin-A (α 2-Schmid Heremans glikoprotein): Günümüze değin yapılmış olan çalışmalar diyaliz hastaları için düşük fetuin-A konsantrasyonunu geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinden biri haline getirmiştir [50]. Fetuin-A molekül ağırlığı 60 kDa olan bir

glikoproteindir ve hepatositlerden sentezlenir [51]. Serum albuminine benzer biçimde fetuin-A'da pre-dominant olarak karaciğer orijinelidir [186]. Karaciğer dışı fetuin-A ekspresyonu fetal gelişim esnasında büyük oranda böbrek ve koroid pleksus kaynaklıdır [114]. Serum konsantrasyonu 0.4-1.0 g/L arasında olup serum elektroforezinde α_2 bandında kendini gösterir [186]. Fetuin-A 1970'li yılların sonlarında akut inflamasyon durumlarında albumine benzer biçimde bir negatif akut faz reaktanı olarak dikkati çekmiştir [95]. Bu glikoprotein çok güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetuin-A knock-out farelerde massif kemik dışı kalsifikasyonlar gözlenmiştir [155]. Fetuin-A, CaxP çökmesinin inhibisyonunda major rolü üstlenir [50,82]. Fetuin-A önemli bir osteogenik protein olan kemik morfogenetik protein-2'nin antagonisti olarak etkir ve vasküler hücrelerin kalsifiye edici hücreler haline dönüşmesine engel olur [174]. Fetuin-A'nın biyolojik etkileri tablo III'de özetlenmiştir [186].

Tablo III. Fetuin-A'nın biyolojik etkileri

1- Kinetik (fizyokimyasal) CaxP presipitasyonunun inhibisyonu
2- Hidroksiapatit kristalizasyonunun stabilizasyonu
3- Vasküler düz kas hücrelerinde matriks içi kalsifikasyonun intrasellüler inhibisyonu (annexin-bağımlı hücre girişi yolu ile)
4- Fetuin-A gen ekspresyonunun regülasyonu (bir negatif akut faz reaktanı olarak)
5- TGF- β inhibisyonu (soluble TGF- β Tip II reseptör aktivitesi yolu ile)
6- İnsülin reseptörlerinin tyrosine reseptör aktivitesinin ve otofosforilasyon inhibisyonu ile insülin sensitivitesinin supresyonu

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda serum fetuin-A konsantrasyonu, artmış koroner arteriyel ve valvüler kalsifikasyon dereceleri ile ilişkilidir [116]. Odamaki ve ark.'nın 141 hemodiyaliz hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada fetuin-A düzeyi ile aortik kalsifikasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bulgu tıpkı diğer çalışmaları destekler nitelikte olup düşük fetuin-A düzeyi olan diyaliz hastalarında aortik kalsifikasyon oranındaki artış ile kendini göstermektedir [127]. Kalsiflaksili küçük hasta serilerinde oldukça azalmış fetuin-A düzeyleri gösterilmiştir [155]. Fetuin-A'nın diyaliz hastalarında düşük oluşu genetik polimorfizm ile açıklanmaya çalışılmış ancak yapılan çalışmalarda genetik polimorfizmin (AHSG T256S) sağlıklı grup ile diyaliz grubunda benzer olmasına rağmen diyaliz hastalarında belirgin fetuin-A düşüklüğünün olması dikkati çekmiştir [29].

Renal fonksiyonları normal olan koroner arter hastalarında yüksek fetuin-A düzeyinin hiperlipidemi ve metabolik sendromla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma grubunda azalan renal fonksiyonlar ile fetuin-A arasındaki ilişki de incelenmiş ve korelasyon bulunmamıştır [63,64]. Evre 1-4 kronik böbrek yetmezlikli diyabetik ve diyabetik olmayan nefropatili hastalarda fetuin-A'nın prediktif değeri son yıllarda çalışılmaya başlanmıştır ve koroner kalsifikasyon ile serum fetuin-A düzeyi arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir [112]. Normal populasyonla yürütülmüş olan bir başka çalışmada da fetuin-A ile periferik vasküler kalsifikasyon derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır [39]. Değişik evrelerdeki kronik böbrek yetmezlikli (Evre 1-5) hastalar değerlendirildiğinde serum fetuin-A düzeyinin endotelial disfonksiyon ile de anlamlı bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [21]. Diyabetik ve aterosklerotik erken dönem hastalarda dislipidemi veya hiperinsülineminin hepatik fetuin-A salınımında potansiyel tetikleyici bir rolü olabilir [116,147]. Bunun aksine evre 4-5 kronik böbrek

yetmezlikli hastalarda gelişen progresif fetuin-A eksikliğinin üremik toksinler veya artmış inflamasyonun hepatik fetuin-A üretimini baskılaması yolu ile olabileceği düşünülebilir [186]. Günümüze değin yapılmış olan çalışmalar ışığında fetuin-A'nın klinik durumlar ile olan ilişkisi tablo IV'de özetlenmiştir [186].

Tablo IV. Fetuin-A'nın klinik durumlar ile olan ilişkisi

1- KBY Evre 5 hastalarında düşük serum fetuin-A düzeyi inflamasyon bağımlı veya bağımsız mortaliteyi predikte eder.
2- KBY Evre 5 hastalarında düşük serum fetuin-A düzeyi kalsifikasyon derecesini (koroner arterler, kalp kapakları) predikte eder.
3- KBY Evre 1-4 Diyabetik hastalarda artmış fetuin-A konsantrasyonu kalsifikasyon derecesini (koroner arterler) predikte eder.
4- KBY Evre 1-3 hastalarda serum fetuin-A düzeyi ile metabolik sendrom parametreleri (kolesterol, trigliserid, vucut kitle indeksi) arasında pozitif birliktelik vardır.
5- Normal renal fonksiyonlara sahip popülasyonda serum fetuin-A düzeyi ile periferel arteryel kalsifikasyon ve azalmış kemik kitlesi arasında ilişki mevcuttur.
6- KBY Evre 1-3 hastalarda renal fonksiyonlar ile serum fetuin-A düzeyi arasında korelasyon yoktur.
7- KBY Evre 1-3 hastalarda serum fetuin-A düzeyi ile mortalite arasında ilişki yoktur.

Serum fetuin-A düzeyi diyaliz hastaları için mortalite belirleyicilerinden birisidir [81]. Fetuin-A düzeyindeki 0,1 g/L lik artış tüm nedenlere bağılı mortalite oranını % 13 azaltır [51]. Stenvinkel ve ark.'na göre fetuin-A, CRP'ye oranla kardiyovasküler mortaliteyi daha kuvvetli biçimde predikte etmektedir [172]. Düşük fetuin-A düzeyinin artmış kardiyovasküler ve non-

kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisi 987 vakalık diyaliz hasta grubunda da ortaya konmuş olup fetuin-A düzeyindeki 0,1 g/L'lik artış beklenen ölüm riskini %9 azaltmıştır. Bu çalışmada fetuin-A'nın tüm nedenlere bağlı mortalite ile olan ilişkisi serum CRP düzeyinden bağımsız olarak bulunmuştur [51].

Malnütrisyon-inflamasyon-aterosklerozis sendromlu (MIA) hastalarda yapılan çalışmalarda fetuin-A eksikliği ile hipoalbuminemi arasında anlamlı bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir [55]. Fetuin-A'nın aort sertliği [50] ve nabız dalga hızı [92] ile negatif korelasyonlar gösterdiği, makrofaj fagositik aktivitesini uyardığı ve düşük fetuin-A'nın artmış enfeksiyon riski ile beraber olduğuna [65] dair veriler de mevcuttur.

VASKÜLER KALSİFİKASYONDA TANI

Vasküler kalsifikasyonun tanısı için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Vasküler kalsifikasyonun derecesi ve evresi bu farklı yöntemlerin birbirine olan üstünlüklerini belirlemektedir. Günümüzde erken dönem kalsifikasyonların tanısında özellikle önerilen metod elektron beam tomografi (EBCT) ve multi-slice spiral tomografi (MSCT) olmakla birlikte bu iki yöntemin ülkemizde hem yaygın olarak uygulanabilir olmaması hem de maliyetlerinin oldukça fazla oluşu uygulama zorluğu getirmektedir. MSCT'nin koroner arter kalsifikasyon derecesini belirleme ve skorlamada EBCT ile benzer olduğu ve her iki yöntemin de anjiyografi sonuçlarına yakın sonuçlar verdiği gösterilmiştir [20]. MSCT'nin EBCT'e oranla daha yüksek doz radyasyon gerektiren bir prosedür olması ilerleyen günlerde bu yöntemin bu açıdan tekrar değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirecektir [176].

Kalsifikasyon varlığını göstermede daha klasik ve ucuz bir yöntem olan direkt grafi incelemeleriyle arteriel duvar ve periartiküler bölgeler grafi alanına alınarak değerlendirme yapılabilir [1]. Adragao ve ark.'larının yaptıkları çalışmada pelvis ve el grafileri çekilerek vasküler kalsifikasyon skorlaması yapılmış ve skoru ≥ 3 olan hastaların kardiyovasküler

mortalite riskinin 3.9, kardiyovasküler hospitalizasyon riskinin 2.8 kat ve de fatal ve ya non-fatal kardiyovasküler olay görülme oranının ise 2.3 kat arttığını saptamışlardır [2]. Bu çalışmada pelvis grafisi birincisi üst sınırı femur başından geçen horizontal hat ikincisi ise columna vertebralis üzerinden geçen median vertikal hat olmak üzere iki hayali çizgi ile oluşturulmuş 4 alanda değerlendirilmiştir. El grafisi de benzer biçimde metakarpal kemiklerin üzerinden geçen horizontal hatla iki bölümde incelenmiştir. Her bölümdeki lineer kalsifikasyon varlığı 1 olarak skorlanırken kalsifikasyon yokluğu 0 olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta total skor 0-8 arasında verilmiştir. Pelvik grafide iliak ve femoral arterler boyunca olan lineer kalsifikasyon değerlendirmeye dahil olurken el grafisinde radial ve digital arterler incelemeye dahil olmuştur. Çalışmada yamasal kalsifikasyonlar, flebolitler, ekstra-vasküler kalsifikasyonlar değerlendirme dışında bırakılmıştır. Direkt grafi değerlendirmesi ile kalsifikasyonların saptanmasında duyarlılık orta düzeyde olmasına karşın bu yöntemin ucuz ve kolay uygulanabilir olması hala kalsifikasyonların tanısında tercih edilir olmasını açıklamaktadır.

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Malnütrisyon

Malnütrisyon: Malnütrisyon yetersiz besin alımının tüm vücut fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerine yaptığı ölçülebilir yan etkilerin oluşturduğu beslenme durumu olarak tanımlanabilir [185]. NKF/K DOQI Guidlines 2000' de diyaliz hastalarında protein-enerji malnutrisyonunu, vucuttaki yağ ve somatik protein depolarının gizli kaybı, azalmış serum protein konsantrasyonları, kötü performans durum ve fonksiyonlar ile karakterize bir durum olarak tarif eder [123]. Malnutrisyon ve kardiyovasküler hastalıklar, özellikle ateroskleroz oluşumu ve buna bağlı komplikasyonlar birbiriyle ilişkili durumlardır [166]. Ciddi malnutrisyon varlığında miyokardial kitle, myofibril içeriği azalır ve kardiyak fonksiyonlar olumsuz etkilenir [11]. Kalp yetmezlikli hastalarda malnutrisyon mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Malnutrisyonlu SDBY hastalarında düşük albumin ve aminoasit düzeylerinin karaciğerde aterojenik apolipoprotein (apo B) sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca hipoalbuminemi KBY hastalarında heparin kofaktör II ve antitrombin eksikliği ile birlikte artmış kan viskozitesinin de eşlik ettiği hiperkoagulabilite durumuna neden olur [11,121]. SDBY hastalarında çeşitli faktörler malnütrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu faktörler arasında diyet ve üremik semptomlar nedeniyle gıda alımının azalması, artmış istirahat enerjisinin ve artmış katabolizma hızının varlığı, diyabet ve komorbid durumların varlığı, diyaliz sırasında oluşan protein kayıpları ve ülkemiz için önemli olan düşük sosyo-ekonomik durum sayılabilir [34]. SDBY hastalarda malnutrisyon nedenleri şunlardır [73]:

1-Yetersiz besin alımı

* Anoreksi (Üremik toksinler, bozulmuş gastrik boşalma zamanı, inflamasyon ve/veya komorbidite, emosyonel ve/veya psikolojik nedenler)

2- Diyet Kısıtlamaları

*Belirgin kısıtlamalar (düşük potasyum ve fosfor içerikli öneriler)

*Sosyal kısıtlamalar

*Fiziksel inaktivite

3- Diyaliz sırasında protein kaybı

4- Komorbiditelere bağlı hiperkatabolizma (kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik komplikasyonlar, infeksiyon ve/veya sepsis, diğer komorbiditeler)

5- Diyaliz tedavisine eşlik eden hiperkatabolik durumlar (negatif protein balansı, negatif enerji balansı)

6- Uremiye eşlik eden endokrin bozukluklar (insülin direnci, büyüme hormonu ve/veya IGF-1 direnci, glukagon düzeyinin ve duyarlılığının artışı, hiperparatroidizm, diğer endokrin bozukluklar)

7- Metabolik asidoz

8- Aralıklı olarak kan kaybına eşlik eden protein kaybı

Malnutrisyon tespitinde sıklıkla kullanılan parametre serum albumin düzeyidir. SDBY hastalarında malnutrisyon sıklıkla hipoalbuminemi ile sonuçlanmaktadır. Hipoalbumineminin başlıca nedenleri olarak azalmış albumin sentezi, metabolik asidozun varlığı ve eksojen kayıplar gösterilebilir. HD hastaları için seans başına yaklaşık 8-12 g aminoasit, PD hastaları için 8-15 g/gun protein kaybı olurken bu miktar peritonit varlığında 20 g/gun'e kadar ulaşabilir [34,58,118]. Albumin sentezini baskılayan en önemli üç faktör; metabolik asidozun varlığı, protein alımının azalması ve inflamasyonun varlığıdır [79].

Malnütrisyon sıklığı hemodiyaliz hastaları için %23-76, periton diyaliz hastaları için ise %18-50 olarak bildirilmektedir [166]. Malnutrisyonun tanımlanmasında kullanılan parametrelerin çeşitliliği, prevalansın belirlenmesinde farklı rakamların ortaya çıkmasına yol açmıştır [166]. Hemodiyaliz hastalarında görülen malnutrisyonun %10'u ciddi, %30 kadarı

ise orta dereceli malnutrisyondur [48,109]. Malnutrisyonun klinik bulguları arasında gelişme geriliği, adale yıkımı, kuru ağırlık kaybı, genel güçsüzlük, beyaz tırnak, deri testlerine anejik yanıtlar ve yara iyileşmesinin gecikmesi sıralanabilir [121].

SDBY hastalarında malnutrisyonun Tip I ve II olmak üzere iki ayrı tipi vardır [166]: Tip I malnutrisyonda gıda alımının azlığı malnutrisyonun temel nedenidir ve tedavisi tip II'ye göre daha kolay ve komorbid durum sıklığı daha azdır [166]. Tip II malnutrisyonda ise inflamasyon malnutrisyonun temel nedenidir, tedavisi daha zordur ve komorbidite daha fazladır [166]. Tablo V'de SDBY'de görülen malnütrisyon tipleri ve özellikleri özetlenmiştir [166].

Tablo V. SDBY'de Malnütrisyonun Tipleri ve özellikleri

	Tip I	Tip II (MIA Sendromu)
Serum albümin düzeyi	Normal veya düşük	Düşük
Komorbid durum sıklığı	Az	Sık
Diyette protein alımı	Düşük	Normal veya Düşük
Protein katabolizması	Azalmış	Artmış
Vücut Kitlesi	Düşük	Normal
Serum CRP Düzeyi	Normal	Yüksek
Klinik Durum	Düşük Protein Alımı	Ateroskleroz-inflamasyon
Diyaliz ve beslenme ile düzelme	Evet	Hayır
İnflamasyonun varlığı	Hayır	Evet
Oksidatif stres	Artmış	Belirgin Artmış

Malnutrisyon Tanısında Kullanılan Yöntemler

Malnutrisyon tanısı için pekçok farklı yöntem kullanılmakla birlikte kullanılan metodları klinik, biyokimyasal ve immunolojik testler olarak gruplandırabiliriz.

Klinik indeksler: 1-Antropometrik ölçümler: Boy, ağırlık ve bu iki parametre kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksinin yanı sıra hastanın kas kitlesi ve ciltaltı yağ dokusunu değerlendirmeye yönelik kol ortası çap ölçümleri ve cilt katlantı kalınlıklarının (triceps ya da skapula üstü) ölçülmesi önemli antropometrik parametrelerdir. Antropometrik ölçümler malnutrisyonun geç dönem belirteçleri olduğu için erken tanıda pek faydalı değildir [121].

2- Hasta Kayıtları: Hastanın subjektif yakınmalarının derecelendirilmesi esasına dayanan subjektif global değerlendirme ve bunun sonucunda elde edilen puanlar hastanın hem malnutrisyonunun belirlenmesinde hem de derecelendirilmesinde kullanılır. Kalantar-Zadeh ve ark. tarafından geliştirilmiş olan değiştirilmiş Subjektif Global Değerlendirme (SGA- Subjective Global Assessment olarak ifade edilecektir) bu yöntemlerden biri olup puanlama sonrası 7 ve altı rakamlar normal ya da hafif derecede malnütrisyon, 35'in üzeri puanlar ise ağır malnutrisyon olarak derecelendirilmiştir [70]. Bu değerlendirmenin ayrıntıları Tablo VI'da verilmiştir. Bu puanlama sisteminin dışında Malnutrisyon-Inflamasyon skoru (MIS) ve Hemodialysis Prognostic Nutritional Index'de malnutrisyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir [71].

3- Besin alımının ve protein metabolizmasının değerlendirilmesi: Hastaların ileriye ya da geriye dönük 2, 3 ya da 7 günlük gıda alım kayıtlarının tutulması ile günlük enerji ve protein alımları hesap edilebileceği gibi stabil durumdaki hastalarda protein katabolizma hızları (PCR) hesap edilerek de günlük protein alım miktarları tayin edilebilir [121,150].

Tablo VI. Değiştirilmiş SGA (Subjektif Global Değerlendirme) Formu

A- Hastanın medikal öyküsü 1- <u>Vucut ağırlığında değişiklik (son 6 ay içinde):</u> 1 puan: Değişiklik yok veya kilo alınmış 2 puan: Minör kilo kaybı (% 5'in altında) 3 puan: %5-10 kilo kaybı 4 puan: %10-15 kilo kaybı 5 puan: %15'in üzerinde kilo kaybı 2- <u>Diyet:</u> 1 puan: Değişiklik yok 2 puan: Suboptimal solid diyet 3 puan: Sadece sıvı gıdalar, orta derecede azalmış alım 4 puan: Hipokalorik sıvı 5 puan: Starvasyon 3- <u>Gastrointestinal semptomlar:</u> 1 puan: semptom yok 2 puan: Bulantı 3 puan: Kusma veya orta derecede gastrointestinal yakınma varlığı 4 puan: Diyare 5 puan: Ağır anoreksi 4- <u>Fonksiyonel Kapasite:</u> 1 puan: Normal 2 puan: Zorlukla hızlı hareket edebilen 3 puan: Normal hareketlerini zorlukla yapabilen 4 puan: Hafif aktivite 5 puan: Sıklıkla yatan, küçük aktivitelerde bulunabilen 5- <u>Ko-morbidite:</u> 1 puan: Son 1 yıldır sağlıklı (12 aydan kısa süredir diyalizde) 2 puan: Hafif komorbidite veya 1-2 yıldır diyalizde 3 puan: 2-4 yıldır diyalizde veya 75 yaşı'n üzerinde veya orta derecede ko-morbidite 4 puan: 4 yılın üzerinde diyaliz hastası veya ağır ko-morbidite 5 puan: Oldukça ağır çoklu ko-morbidite B- Hastanın Fizik Muayene Bulguları 1- <u>Azalmış yağ dokusu veya ciltaltı yağ dokuda kayıp (göz altı, triseps, biceps, göğüs) :</u> 1 puan: Değişiklik yok 2 puan: 3 puan: Orta derecede 4 puan: 5 puan: Ağır derecede 2- <u>Kas Kaybı bulguları (şakak, klavikula, skapula, kaburga kemikleri, quadriseps, diz, interossöz):</u> 1 puan: Değişiklik yok 2 puan: 3 puan: Orta derecede 4 puan: 5 puan: Ağır derecede

Biyokimyasal indeksler: Kan ve idrar incelemeleri bu konuda yol göstericidir (Tablo VII).

Özellikle serum albumin ve prealbumin düzeyleri sıklıkla ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Serum albumin düzeyinin SDBY hastalarında morbidite ve mortalite için

önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [93,166]. Literatürde önemli yeri olan CANUSA çalışmasında serum albumin düzeyindeki her 1 gramlık düşüşün mortalite riskini 0.94 kat arttırdığı gösterilmiştir [26]. Serum albumin düzeyinin tek başına malnutrisyon tanısında kullanılmasının sakıncalarından biri albuminin aynı zamanda bir negatif akut faz proteini olmasından ileri gelen sıkıntılardır. Ayrıca albuminin yarı ömrünün uzun olması (20-22 gün) tanıdaki kullanımını kısıtlamaktadır. Bunun yerine yarı ömrü 2-3 gün olan prealbuminin kullanılması malnutrisyonun erken tanısında daha faydalı görülmektedir. Prealbumin, normalde idrarla atılan ancak KBY'li hastalarda birikime uğrayan ve düzeyi artan bir proteindir. Düzeyi düşük saptandığı zaman malnutrisyon lehine yorumlanmalıdır [94,150].

Tablo VII. Malnutrisyon tanısında kullanılan testler [121].

1-Visseral protein depoları: Plazma proteinleri (albumin, prealbumin, transferrin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 [IGF-1])
2- Statik protein rezervleri: kreatinin, üriner kreatin atılımı, kreatin indeksleri, idrarda 3-metil histidin
3- İskelet kasının biyokimyasal analizi:alkali-soluble protein, DNA, RNA, aminoasitler
4- Sıvı-elektrolitler: fosfor, kalsiyum, lipidler, asit-baz durumu
5- Eser elementler, vitaminler

İmmunolojik indeksler: Periferik lenfosit sayısı, immunglobulin düzeyleri, kompleman düzeyleri ile birlikte pratikte çok fazla kullanılmayan lenfosit fonksiyon testleri ve gecikmiş tipte cilt reaksiyonlarının değerlendirilmesi tanıda yardımcı tekniklerdir [150].

Tablo VIII. Hemodiyaliz Hastalarında Malnutrisyon Tanısı

- * Serum albumin düzeyi <4 g/dl
- * Kolesterol düzeyi <150 mg/dl
- * Transferrin <200 mg/dl
- * Vucut ağırlığı: ideal ağırlığın %80'inden az
- * Antropometrik ölçümlerde belirgin azalma (%15)
- * Rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalarda düşük serum kreatinin ve üre seviyeleri
- * IGF-1 <300 mcg/L
- * Protein katabolizma hızı <0.8 g/kg/gün
- * Tahmini kuru ağırlığın sürekli azalması
- * Prediyaliz düşük serum potasyumu(ve/veya fosforu)
- * Prealbumin <29 mg/dl
- * <35 kcal/kg/gun altında kalori alımı
- * Vucut kitle indeksi <20-22

Tanıda kullanılan diğer yöntemler: Bu grupta direkt ve indirekt testler yer alır. Direkt testler arasında nötron aktivasyon analizi, dual enerji X ray absorbsiyometri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans inceleme sayılırken indirekt testler grubunda biyoelektriksel impedans ve hidrodansitometri vardır.

Klinik uygulamada antropometrik ölçümler malnutrisyonun değerlendirmesinde sıklıkla kullanılmakla birlikte bu parametreler deri turgoru ve hidrasyonundan etkilenebilir. Bu nedenle dehidrate ve overhidrate hastalarda yanıltıcı olabilir. Bu nedenle diyaliz

hastalarında nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde tek bir parametrenin değil pek çok parametrenin bir arada ele alınması uygun olacaktır (Tablo VIII) [121,138].

Malnütrisyon-İnflamasyon-Aterosklerozis Sendromu

Günümüze dek KBY hastalarında sağkalımı arttırmaya yönelik girişimler geleneksel risk faktörlerini düzeltmeyi ve diyaliz tekniğini iyileştirmeyi hedeflemiştir. Elde edilen başarı ise tartışmalıdır [37,76]. HEMO ve ADEMEX  alışmaları dahil olmak üzere bazı çok merkezli çalışmalarda idame diyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz dozunun ya da membran geçirgenliğinin arttırılması ile herhangi bir sağkalım avantajı gösterilememiştir [37,129]. Yakın zamanda 1255 diyabetik diyaliz hastasının 20 mg atorvastatin'e ya da plaseboya randomize edildiği Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D  alışması) statin kullanımının sağ kalımın arttırılmasında anlamlı bir avantajının bulunmadığını göstermiştir [184]. Benzer şekilde diyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesiyle mortalitede beklenen azalma sağlanamamıştır [75,76,173,189,196].

Malnutrisyon-inflamasyon-kaşeksi sendromu: Bir çok veri kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek oranda protein-enerji malnutrisyonu prevalansı olduğunu ve malnutrisyon ile artmış mortalite ve morbidite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir [73,76,77]. Bu hasta grubunda yalnızca yüksek malnütrisyon prevalansı değil aynı zamanda inflamatuvar bir durum da sözkonusudur [74,76,133,171]. Malnutrisyon ve aşırı kilo kaybına yol açan durumlar inflamasyona neden olabilirler [76]. Oksidatif stres her iki durumda da altta yatan başlıca neden olabilir [52]. SDBY hastalarında ağız boşluğu ve dişeti enfeksiyonları gibi persistan enfeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, HD hastalarında greft ve fistül enfeksiyonları, biyoyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyon nedeni olurken,

PD hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona yol açmaktadır [34,167].

Son dönem böbrek yetmezliğinde var olan kronik inflamatuvar süreç mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir [167]. Bu hastalarda inflamasyonu başlatan ve devam ettiren pek çok neden vardır.

Son dönem böbrek yetmezliğinde inflamasyon nedenleri [167]:

A) Böbrek yetmezliğine bağlı nedenler

- 1- Sitokinlerin azalmış renal klirensleri
- 2- AGE's (advanced glycation endproducts) birikimi
- 3- Kronik kalp yetmezliği (hipervolemi)
- 4- Aterosklerozis
- 5- Değişik inflamatuvar hastalıklar
- 6- Tanımlanamayan persistan faktörlerin varlığı
- 7- Oksidatif stres
- 8- Azalmış antioksidan düzeyi (Vit E, Vit C, selenyum, glutatyon vb.)

B) Hemodiyaliz ilişkili nedenler

- 1- Greft ya da fistül enfeksiyonları
- 2- Biyo-uyumsuz diyalizat ve membran kullanımı
- 3- Kontamine diyalizat kaynaklı endotoksin maruziyeti

C) Periton Diyalizi ilişkili nedenler

- 1- Peritonitler
- 2- Biyo-uyumsuz diyalizat kullanımı
- 3- Kontamine diyalizat kaynaklı endotoksin maruziyeti

Hem malnutrisyon hem de inflamasyon birbiri ile ilişkili olduğundan ve beslenme ile ilgili birçok ölçütü ve klinik sonuçları aynı yönde değiştirebildiğinden malnutrisyon-inflamasyon-kaşeksi kompleksi sendromu (MICS) olarak tanımlanmıştır. Bu patolojik durumun aterosklerotik artmış mortalite ve morbidite ile olan ilişkisini vurgulamak için bu tablo malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromu olarak adlandırılmıştır [166]. Malnutrisyon-inflamasyon-kaşeksi kompleks sendromunun en önemli sonuçlarından biri tersine dönmüş epidemiyoloji fenomeni ile olan ilişkisidir. Bu durumda genel popülasyonda kardiyovasküler olay riskini azaltan ya da sağkalım artışıını öngören kilo azalması, düşük serum kolesterolü gibi belirleyiciler hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artış için paradoksal şekilde güçlü risk faktörleri haline gelmektedir [72,76,161,162].

MIA sendromunun patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin önemi büyüktür [167]. Yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinlerin diyaliz grubunda 8 ile 10 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [83,167]. Artmış proinflamatuvar sitokinlerin nutrisyonel ve fizyolojik belirtiler ile birlikte olduğunu söyleyebiliriz. Şöyleki hastalarda artmış uyuma periyotları, yiyeceklere karşı isteksizlik, halsizlik ve anoreksi bu sitokin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir [87]. Yine artmış proinflamatuvar sitokinler ile anemi arasında da kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Artan sitokin düzeyine bağlı olarak kemik iliğinde eritropoezin supresyonu, azalmış eritropoetin üretimi, intestinal kanamalar ve demir metabolizması üzerine olan olumsuz etkiler bu aneminin nedeni olarak sıralanabilir [167].

Proinflamatuvar sitokinler ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki: Diyaliz hastalarında kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite genel popülasyona göre 30 kat daha fazladır. Yaş, cinsiyet ve diyabetes mellitus varlığına göre düzeltme yapıldığında bile 10-20

kat artmış risk söz konusudur [40]. Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyon ve inflamasyon artmış kardiyovasküler mortalite ile birliktedir [80]. Genel populasyon için de risk oluşturan ileri yaş, sigara içimi ve hipertansiyonun yanı sıra bu özel hasta grubuna spesifik başka faktörler de kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Geleneksel olmayan risk faktörleri olarak tanımlanan bu risk faktörleri arasında şunlar sıralanabilir: vasküler kalsifikasyon, hipervolemi, artmış kalsiyum fosfor çarpımı, yüksek parathormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi, lipid metabolizma bozuklukları, artmış oksidatif stres, artmış serbest radikaller ve düşük antioksidan düzeyleridir [99,154,168].

SDBY'li hastalarla yapılmış olan prospektif kohort çalışmalar yüksek CRP düzeyinin tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerle olan ilişkisini ortaya koymuştur [191,194]. Son yıllarda genel populasyon için de orta düzeyde CRP yüksekliği ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir [166]. Renal hastalığa sahip olmayan yaşlılarda yüksek CRP kardiyovasküler morbidite, iskemik inme ve mortalite ile ilişkilidir [49,149]. Prediyaliz hastalarında da malnutrisyon, artmış CRP düzeyi ve aterosklerozis arasındaki anlamlı bağlantı gösterilmiştir [49]. Doku hasarı, infeksiyon veya inflamasyon varlığında 6 saat içerisinde hızla artan CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir [135]. Deneysel ve klinik çalışmalar CRP'nin ateroskleroz gelişiminde farklı mekanizmalarla etki ettiğini göstermiştir [5]. Sitokinlerin tersine daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan CRP kompleman sistemini aktive ederek, doku faktörleriyle birlikte birçok hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu uyarak, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını arttırarak, arter duvarına monosit geçişini arttırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır [152]. SDBY'li hastalarla yapılan çalışmalar artmış CRP düzeyi ile hipoalbuminemi, malnutrisyon, eritropoietin direnci, morbidite ve mortalite arasında güçlü bir birliktelik olduğunu ortaya koymuştur [10,101,102]. HD hastalarında serum CRP düzeyi 3.3

mg/L'den 15.7 mg/L'e yükseldiğinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde 4.6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olmaktadır [194]. Iseki ve ark. 163 HD hastası ile yürüttükleri yedi yıllık bir izlem çalışmasında yüksek CRP düzeyine sahip hastaların 5 yıllık yaşam oranlarını %44.4 olarak bulmuşlar, buna karşın normal CRP düzeyine sahip hastalarda bu oranın %82.5 olduğunu görmüşlerdir [59]. CRP düzeyleri karotis intima media kalınlığı ile karotid arterlerdeki aterosklerotik plakların da önemli bir belirleyicisi olup bu parametrelerle doğrusal bir ilişki içindedir [32,165].

Interleukin-6 (IL-6) 20 kDa ağırlığında pek çok hücreden (fibroblast, adiposit, monosit ve endotelial hücre gibi) salgılanan bir polipeptid sitokindir [169]. IL-6 CRP'e göre mortalite için daha iyi bir belirteç olabilir ancak pratikte rutin kullanım için uygun görünmemektedir [130,131,132]. IL-6, HD hastaları için kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir prediktörüdür [132,146]. IL-6 ile albumin düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur [146]. IL-6, IL-18, CRP, IL-1 β , TNF- α ve fibrinojen gibi proinflamatuvar sitokinler mortaliteyi öngörmeleri açısından incelendiğinde IL-6'nın en iyi belirteç olduğu istatistiksel olarak ortaya çıkmaktadır [195]. Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada IL-6'nın hs-CRP, homosistein ve pentosidine göre daha iyi bir mortalite öngörücüsü olduğu gösterilmiştir [128]. IL-6 ve CRP'nin vasküler kalsifikasyon ile olan ilişkisi de farklı çalışmalarda incelenmiştir; Krasniak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 73 HD hastasında karotis intima-media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyon skoru puanı ile hem IL-6 hem de CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur [88].

Homosistein de esas aminoasidi metionin olan sülfür içerikli bir sitokindir. Sağlıklı bireylerde 6-12 μ mol/L arasında ölçülmektedir [108]. Hiperhomosisteineminin pek çok nedeni vardır. Kalıtsal, folik asit ve vit B6-12 eksiklikleri, renal yetmezlik, ilaçlar, hipotroidizm, maligniteler ve psöriazis gibi sebepler homosistein artışlarını tetikler [108]. Böbrek yetmezliği

ile homosistein yüksekliği ilk olarak Cohen ve ark. tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır [28]. Diyaliz hastalarında hiperhomosisteineminin artmış kardiyovasküler morbidite ile birlikte olduğu 2 kohort çalışma ile gösterilmiştir [107,119]. Ducloux ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise beslenme durumu iyi olan diyaliz hastalarında hiperhomosisteineminin bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur [36]. Tersine başka bir çalışmanın verileri ise 147 diyaliz hastasının %82'sinde plazma homosistein seviyesinin artmış olduğunu ancak bunun kardiyovasküler olaylar ile bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir [122]. SDBY'li hastalarda yüksek doz folik asit replasmanı ile beklenen kardiyovasküler olay sıklığında azalma gözlenmemiştir [189]. İlerleyen yıllarda yapılacak ayrıntılı çalışmalarla homosisteine bağlı metabolitlerin etkilerinin tam olarak ortaya konabilmesi ile homosisteinin üremik bireylerdeki prognostik rolü daha iyi aydınlanacak gibi görünmektedir [136].

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bölümünde takip edilen kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve en az 2 yıldır renal replasman tedavisi alan 78 hemodiyaliz hastası, 62 periton diyaliz hastası ve 44 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar ve kontroller araştırma ile ilgili olarak bilgilendirildiler. Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi yerel etik kurulunun onayı alındı.

Hastalardan, kan sayımı, kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, açlık kan şekeri, parathormon, ürik asit, “high-sensitive” CRP, homosistein, fetuin-A, IL-6 ve osteopontin ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrollerin kan örnekleri, en az 8 saatlik açlığı takiben, sabah 8.00-10.00 saatleri arasında, hemodiyaliz hastalarında ise, aynı saatlerde ama hemodiyaliz seansı öncesinde, hem boş hem de etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren iki ayrı tübe alınarak, serum/plazmaları ayrıldıktan sonra, çalışılacakları zamana kadar -80°C 'de saklandı. Hemogloblin ölçümleri CDC cihazında; kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, açlık kan şekeri, parathormon otoanalizör ile; “high-sensitive” CRP nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Arteryel kan basıncı, 20 dakikalık dinlenmeden sonra, brakial arterden, erişkin tipi manşonu olan, civalı sfigmomanometre ile, oturur durumda iki kez ölçüldü. İki ölçüm arasında fark bulunanlarda, ikinci değer esas alındı. Korotkoff'un birinci fazının başlangıcı sistolik kan basıncı, dördüncü fazın bitim noktası diastolik kan basıncı olarak kabul edildi. Tüm hastaların OAKB (ortalama arteryel kan basıncı) değerleri [Diyastolik Kan Basıncı+(Sistolik kan basıncı-Diyastolik kan basıncı)/3] formülüne göre belirlendi. Yine hastaların sp Kt/V (fraksiyone üre klirensi) değerleri üre kinetik formülüne göre hesaplandı.

Vasküler kalsifikasyon skorlaması: Bu çalışmada pelvis grafisi üst sınırı femur başından geçen horizontal hat ve columna vertebralis üzerinden geçen median vertikal hat ile 4 alana ayrılarak değerlendirildi. El grafisi de benzer biçimde metakarpal kemiklerin üzerinden geçen horizontal hatla iki bölümde incelendi. Her bölümdeki lineer kalsifikasyon varlığı 1 olarak skorlanırken kalsifikasyon yokluğu 0 olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta total skor 0-8 arasında verilmiştir. Pelvik grafide iliak ve femoral arterler boyunca olan lineer kalsifikasyon değerlendirmeye dahil olurken el grafisinde radial ve digital arterler incelemeye dahil edilmiştir. Çalışmada yamasal kalsifikasyonlar, flebolitler, ekstra-vasküler kalsifikasyonlar değerlendirme dışında bırakılmıştır [2].

Valvuler kalsifikasyon değerlendirmesi: Ekokardiografik inceleme Vingmed System Five(GEVingmed Sound; Horten, Norway) ekokardiografi cihazı ve 1,5-3,6 mHz Ultrason probu kullanılarak sol lateral dekubit pozisyonunda gerçekleştirildi. Parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal görüntüler kaydedildi. Tüm ekokardiografik incelemeler American Society of Echocardiography'in önerilerine sadık kalınarak yapıldı [153,156]. Kapak kalsifikasyonları, kapakçıklar üzerindeki 1mm'den fazla noktasal parlaklıklar olarak değerlendirildi. Kalsifikasyon; hafif (noktasal kalsifikasyon<3 mm), orta derecede (multiple kalsiyum noktacıkları>3 mm) ve ağır derecede kalsifikasyon (geniş kalsifikasyon alanı, valvar annulus, semilunar kuspis veya her ikisinde) şeklinde derecelendi [140].

Karotis intima-media kalınlığının ölçümü: Ölçüm için denekler supin pozisyonunda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler ATL (HDI 5000, Philips Bothell WA) marka ultrason cihazının 7 mHz'lik lineer probu ile görüntülendi. Ana karotid arter bulbusunun 2 cm proksimalinden aterosklerotik plak içermeyen 1 cm'lik segment belirlenip, intima media kalınlığı ölçüldü. Ölçüm, lümen ile media tabakasının oluşturduğu, ekojen hat

arasında yapıldı. Ortalama karotis intima-media kalınlığı (o-KIMK) sağ ve sol KIMK değerleri toplanarak aritmetik ortalamaları alınmak suretiyle hesaplandı.

Malnutrisyon değerlendirilmesi: Kalantar-Zadeh ve ark. tarafından geliştirilmiş olan değiştirilmiş kantitatif SGA (Subjektif global değerlendirme) yöntemi kullanılarak malnutrisyon değerlendirmesi yapıldı. Bu skorum sonucunda 7'e kadar olan skorlar normal ya da hafif derecede malnütisyon, 35'in üzeri skor ise ağır malnutrisyon olarak derecelendirildi. Yine hastaların tümünün prediyaliz kan örneği alınarak serum albümin düzeyine ilaveten diğer laboratuvar parametreleri (lipidler, kalsiyum ve fosfor gibi) çalışıldı. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin vücut kitle indeksleri [$\text{Vücut ağırlığı(kg)/boy}^2$] hesaplandı.

IL-6 Düzeyi: Human IL-6 (BIOSOURCE Immunoassay Kit, USA) kit ile ELİSA yöntemiyle serum örneğinde çalışıldı ve sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Fetuin-A Düzeyi: Human Fetuin-A (BIOVENDOR, ELİSA) kit ile serum örneğinde çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Osteopontin düzeyi: Human Osteopontin Enzyme Immunometric Assay (TiterZyme EIA) kit ile plazma örneğinde çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Homosistein düzeyi: Homocysteine Enzymatic Assay (DIAZYME) kit ile plazma örneğinde çalışıldı ve sonuçlar mikromol/l olarak verildi.

İstatistik analiz: Parametrik değişkenler (yaş, VKI, KIMK, fetuin-A, IL-6, homosistein, osteopontin, hemoglobin, BUN, kreatinin, ürik asid, kalsiyum, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı, total kolesterol, HDL, LDL, albumin, hs-CRP) tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi; nonparametrik değişkenler Khi-kare testi ile incelendi. Parametrik değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında t-test kullanıldı. Osteopontin ve IL-6 değerlerindeki standard sapmanın büyük olması nedeniyle, Mann-Whitney U testi, aynı nedenle hs-CRP değerlerinin

analizinde de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD şeklinde verildi. Bazal tanımlayıcı istatistik sonuçları ve yüzdeler arasındaki farkın önemlilik testleri ve diğer analizler için SPSS 10.0.0 paket programı kullanıldı. Analizlerde, 0.05'ten küçük olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu 78 hemodiyaliz (26 kadın, 52 erkek), 62 periton diyalizi hastası (32 kadın, 30 erkek) ve 44 sağlıklı kontrol (21 kadın, 23 erkek) oluşturdu. HD grubundaki hastaların ortalama yaşı $47,8 \pm 16,8$ PD grubundaki hastaların ortalama yaşı $45,9 \pm 13,2$ ve kontrol grubunun ortalama yaşı ise $45,1 \pm 12,3$ yıldır. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo IX’da verilmiştir. Her üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında yaş ($p=0,56$) ve cins ($p=0,07$) farklılığı izlenmedi. HD ve PD hastalarının ortalama diyaliz süreleri de benzerlik gösteriyordu ($p=0,06$). HD hastalarımızın diğer 2 gruba göre daha fazla sigara kullandıkları göze çarpyordu ($p=0.000$). Hastaların primer renal yetmezlik nedenleri tablo X’da verilmiştir.

Tablo IX. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	<i>HD grubu (n=78)</i>	<i>PD grubu (n=62)</i>	<i>Kontrol grubu (n=44)</i>
<i>Kadın /erkek</i>	26/52	32/30	21/23
<i>Yaş (yıl)</i>	$47,8 \pm 16,8$	$45,9 \pm 13,2$	$45,1 \pm 12,3$
<i>Diyaliz süresi (ay)</i>	$69,76 \pm 41,10$	$57,09 \pm 39,41$	-
<i>VKI (kg/m²)</i>	$23,38 \pm 4,76$	$25,21 \pm 5,67$	$25,03 \pm 4,72$
<i>Sigara kullanan</i>	50 (%64.1)	20 (%32.3)	15 (%34.1)

Tablo X. Hastaların primer böbrek yetmezliği nedenlerine göre dağılımları

<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Hipertansiyon</i>	23(%29.5)	20(%32.3)
<i>D. Mellitus</i>	14(%17.9)	10(%16.1)
<i>Glomerulonefrit</i>	15(%19.2)	8(%12.9)
<i>Nefrolitiazis</i>	2(%2.6)	5(%8.1)
<i>Amiloid</i>	3(%3.8)	2(%3.2)
<i>Polikistik böbrek hastalığı</i>	1(%1.3)	3(%4.8)
<i>Pyelonefrit</i>	6(%7.7)	1(%1.6)
<i>Malignite</i>	1(%1.3)	0
<i>Bilinmeyen</i>	13(%16.7)	13(%21)

p=0,40

HD ve PD hastalarının biyokimyasal ölçümleri ve istatistiksel analiz sonuçları tablo XI’de özetlenmiştir.

Tablo XI. HD ve PD grubunun özellikleri (Değerler Ortalama±SD şeklinde verilmiştir)

	<i>HD grubu (n=78)</i>	<i>PD grubu (n=62)</i>	<i>p</i>
<i>BUN (mg/dl)</i>	67,16±16,19	55,38±16,33	0,000
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	8,76±2,62	9,15±3,01	AD
<i>Na (mmol/ml)</i>	138,37±3,54	138±3,81	AD
<i>K (mmol/ml)</i>	5,10±0,85	4,35±0,77	0,000
<i>Ca (mg/dl)</i>	8,82±0,81	8,95±0,70	AD
<i>P (mg/dl)</i>	5,30±1,32	5,07±1,45	AD
<i>CaxP (mg²/dl²)</i>	46,71±11,94	45,67±14,70	AD
<i>PTH (pg/ml)</i>	433,38±412,61	468,08±419,75	AD
<i>Ürik asit (mg/dl)</i>	6,07±0,80	5,55±0,88	0,000
<i>AKŞ (mg/dl)</i>	112,12±53,96	109,61±52,62	AD
<i>Vasküler Kalsifikasyon skoru</i>	1,84±2,35	1,77±1,64	AD
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	10,71±1,35	10,97±1,75	AD
<i>hs-CRP(mg/dl)</i>	0,77±1,13	0,85±0,86	AD
<i>T. Kolesterol (mg/dl)</i>	173,75±42,92	185,01±34,83	AD
<i>HDL (mg/dl)</i>	41,46±12,80	46,38±18,41	AD
<i>LDL (mg/dl)</i>	96,28±34,75	105,29±28,85	AD
<i>Trigliserid (mg/dl)</i>	203,80±137,27	161,41±59,45	<0.05
<i>T.protein (g/dl)</i>	6,93±0,58	6,85±0,47	AD
<i>Albumin (g/dl)</i>	4,13±0,46	3,98±0,37	<0.05
<i>Kt/V</i>	1,28±0,28	1,68±0,94	<0.05
<i>SGA</i>	11,79±5,43	10,93±3,16	AD
<i>OAKB (mmHg)</i>	96,42±15,57	100,58±16,45	AD
<i>VKI (kg/m²)</i>	23,38±4,76	25,21±5,67	<0.05

AD: anlamlı değil, SGA: Subjektif global değerlendirme skoru, VKI: Vucut kitle indeksi, hs-CRP: Yüksek duyarlı C reaktif protein, OAKB: ortalama arteriyel kan basıncı, Kt/V : fraksiyone üre klirensi

Her 2 diyaliz grubu hastaları malnutrisyon dereceleri bakımından karşılaştırıldığında hastaların çoğunun orta derecede malnutrisyon tablosu içinde oldukları dikkati çekiyordu (Tablo XII). Malnutrisyon düzeyleri açısından her iki grup benzerdi.

Tablo XII. Hastaların malnütrisyon derecelerine göre dağılımları

(SGA skorlarına göre)

<i>N (%)</i>	<i>Hafif (0-7)</i>	<i>Orta (8-34)</i>	<i>Ağır (≥35)</i>
<i>HD grubu^x</i>	5(%6.4)	71(%91)	2(%2.6)
<i>PD grubu</i>	9(%14.5)	53(%85.5)	0

^xp=0,13 (PD grubu malnütrisyon dereceleri ile karşılaştırıldığında)

Hastaların kullanmakta oldukları fosfor bağlayıcı ajanlar incelendiğinde HD grubundaki hastaların PD'e oranla daha fazla bu grup ilaçları kullandıkları ortaya çıkıyordu, D vitamini kullanımları ise benzerdi (Tablo XIII ve XIV).

Tablo XIII. Hastaların kullanmakta oldukları fosfor bağlayıcı ajanlar

<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Sevelamer</i>	16 (%20.5)	3 (%4.8)
<i>Kalsiyum-içeren fosfor bağlayıcı</i>	37 (%47.43)	21 (%33.8)
<i>Kombine ilaç</i>	3 (%3.8)	3 (%4.8)
<i>(Sevalemer+Kalsiyum-içeren)</i>		
<i>İlaç kullanmıyor</i>	22 (%28.2)	35 (%56.5)

p=0,000

Tablo XIV. Hastaların aktif D-vitamini kullanımları

<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Tedavi alanlar</i>	23 (%29.5)	22 (%35.5)
<i>Tedavi almayanlar</i>	55 (%70.5)	40 (%64.5)

p=0,45

Her iki diyaliz grubundaki hastalar vasküler kalsifikasyonları açısından incelendiğinde HD grubunda 39 (%50), PD grubunda ise 18 (%29) hastada vasküler kalsifikasyon olmadığı dikkati çekiyordu (Tablo XV). Vasküler kalsifikasyon PD grubunda daha hafif düzeylerde iken HD grubunda daha belirgindi.

Tablo XV . HD ve PD hastalarında vasküler kalsifikasyon oranları

<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Kalsifikasyonu olmayan</i>	39 (%50)	18 (%29)
<i>Skoru 1-4 olanlar</i>	27 (%34.6)	41 (%66.1)
<i>Skoru 5 ve üzerinde olanlar</i>	12 (%15.4)	3 (%4.8)

p=0,001

Hastalar kardiyak kapak kalsifikasyonları açısından incelendiğinde HD grubundaki hastaların Mitral kapak kalsifikasyonlarının ve kalsifikasyon derecelerinin PD grubundaki hastalara göre daha belirgin olduğu göze çarpıyordu. Bu görüntü kısmen aort kapak kalsifikasyonu için de geçerli idi (Tablo XVI-XVII, Figür 1).

Tablo XVI. Hastalardaki mitral kapak kalsifikasyon varlığı ve derecesi

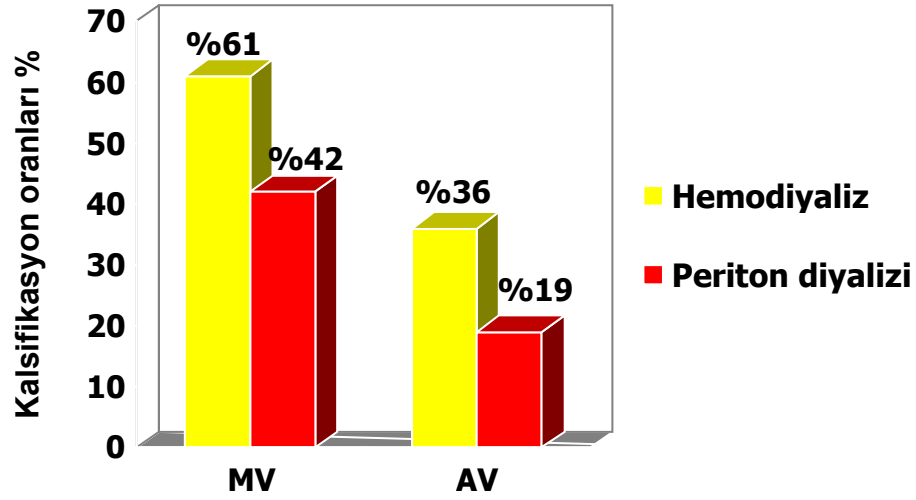
<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Kalsifikasyon olanlar</i>	48 (%61.5)	26 (%41.9)
<i>Hafif</i>	27 (%34.6)	22 (%35.5)
<i>Orta</i>	16 (%20.5)	3 (%4.8)
<i>Şiddetli</i>	5 (%6.4)	1 (%1.6)
<i>Kalsifikasyon olmayanlar</i>	30 (%38.5)	36 (%58.1)

p=0,02

Tablo XVII. Hastalarda Aort kapak kalsifikasyon varlığı ve derecesi

<i>N (%)</i>	<i>HD Grubu</i>	<i>PD Grubu</i>
<i>Kalsifikasyon olanlar</i>	28 (%35.9)	12 (%19.4)
<i>Hafif</i>	19 (%24.4)	10 (%16.1)
<i>Orta</i>	7 (%9)	2 (%3.2)
<i>Şiddetli</i>	2 (%2.6)	0
<i>Kalsifikasyon olmayanlar</i>	50 (%64.1)	50 (%80.6)

p=0,03



Figür 1. Hastalardaki Mitral (MV) ve aort (AV) kapak kalsifikasyon oranları

Hemodiyaliz hasta grubundan 50(%64.1) hastada karotiste plak mevcutken PD grubunda 24 (%38.7) hastada plak formasyonu gözlemlendi (**p=0.003**). Kontrol grubunda plağı olan yoktu.

HD ve PD hastalarının ortalama fetuin-A ($p=0,06$), OPN ($p=0,06$), IL-6 ($p=0,23$), Homosistein ($p=0,17$) düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken; o-KIMK (**p= 0,000**) değerleri her iki grupta anlamlı olarak farklıydı (Tablo XVIII).

HD hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; fetuin-A (**p=0,04**), OPN (**p=0,000**), IL-6 (**p=0,000**), Homosistein (**p=0,000**) ve o-KIMK (**p=0,000**) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi. Bu farklılık PD ile sağlıklı kontroller arasında daha da belirginleşiyordu; fetuin-A (**p=0,000**), OPN (**p=0,000**), IL-6 (**p=0,000**), Homosistein (**p=0,000**) ve o-KIMK (**p=0,000**) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Çalışma grubunun sonuçları (Değerler Ortalama±SD şeklinde verilmiştir)

	<i>HD grubu (n=78)</i>	<i>PD grubu (n=62)</i>	<i>Kontrol grubu (n=44)</i>
<i>o-KIMK (mm)</i>	1,01±0,30 ^{a,c}	0,82±0,29 ^a	0,184±0,25
<i>Fetuin-A (ng/ml)</i>	10,18±1,35 ^a	10,51±0,47 ^a	9,76±0,30
<i>Osteopontin (ng/ml)</i>	33,42±18,44 ^a	28,26±20,65 ^a	9,58±8,88
<i>IL- 6 (pg/ml)</i>	10,42±23,80 ^b	6,02±11,60 ^b	0,69±2,63
<i>Homosistein (μmol/L)</i>	29,57±11,78 ^a	26,88±11,30 ^a	9,61±3,25

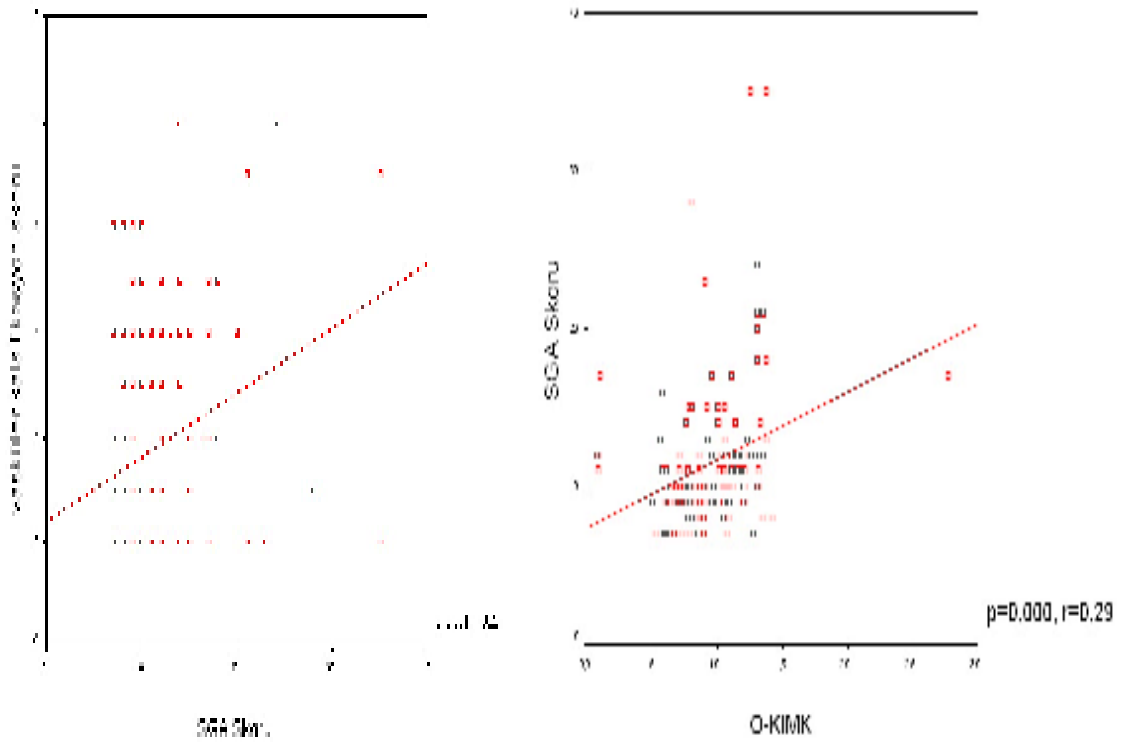
^ap=0,000 kontrole göre ^bp=0,01 kontrole göre ^cp=0,000 PD grubuna göre

Hastaların SGA skorları ile o-KIMK ($p=0,000$, $r=0,29$), diyaliz süresi ($p=0,000$, $r=0,34$), vasküler kalsifikasyon skoru ($p=0,001$, $r=0,27$), yaş ($p=0,000$, $r=0,45$), ürik asit düzeyi ($p=0,03$, $r=0,17$), hs-CRP ($p=0,000$, $r=0,31$), karotiste plak varlığı ($p=0,003$, $r=0,24$), Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,000$, $r=0,30$) ve aortik kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,003$, $r=0,24$) arasında pozitif korelasyon izleniyorken; albumin düzeyi ($p=0,004$, $r=-0,24$), fosfor ($p=0,01$, $r=-0,21$), CaxP ($p=0,02$, $r=-0,19$), Kt/V ($p=0,05$, $r=-0,16$), OAKB ($p=0,005$, $r=-0,23$) arasında negatif bir ilişki gözlemlendi. SGA skoru ile fetuin-A ($p=0,53$, $r=-0,05$), osteopontin ($p=0,72$, $r=0,03$), homosistein ($p=0,96$, $r=-0,003$) ve IL-6 ($p=0,27$, $r=0,09$) arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo XIX, Figür 2-3).

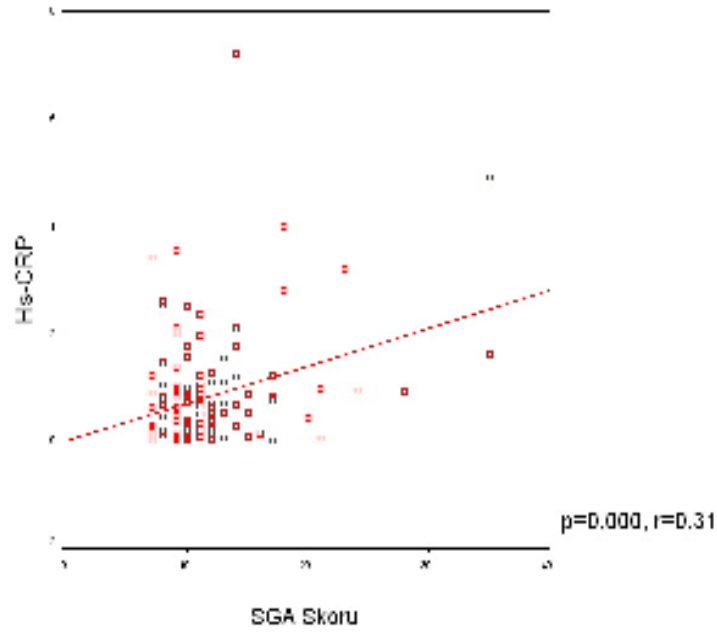
Tablo XIX. SGA ile ilişkisi anlamlı olan parametreler

	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>o-KIMK</i>	0,000	0,29
<i>Diyaliz süresi</i>	0,000	0,34
<i>Vasküler kalsifikasyon skoru</i>	0,001	0,27
<i>Yaş</i>	0,000	0,45
<i>Hs-CRP</i>	0,000	0,31
<i>Ürik asit</i>	0,03	0,17
<i>Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,000	0,30
<i>Aortik kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,003	0,24
<i>Karotiste plak varlığı</i>	0,003	0,24
<i>Fosfor</i>	0,01	-0,21
<i>CaxP</i>	0,02	-0,19
<i>Albumin düzeyi</i>	0,004	-0,24
<i>Kt/V</i>	0,05	-0,16
<i>OAKB</i>	0,005	-0,23

o-KIMK: ortalama karotis intima-media kalınlığı, hs-CRP: Yüksek duyarlı C reaktif protein, OAKB: ortalama arteriyel kan basıncı, Kt/V : fraksiyone üre klirensi



Figür 2. SGA ile Vasküler kalsifikasyon skoru ve o-KIMK arasındaki ilişki



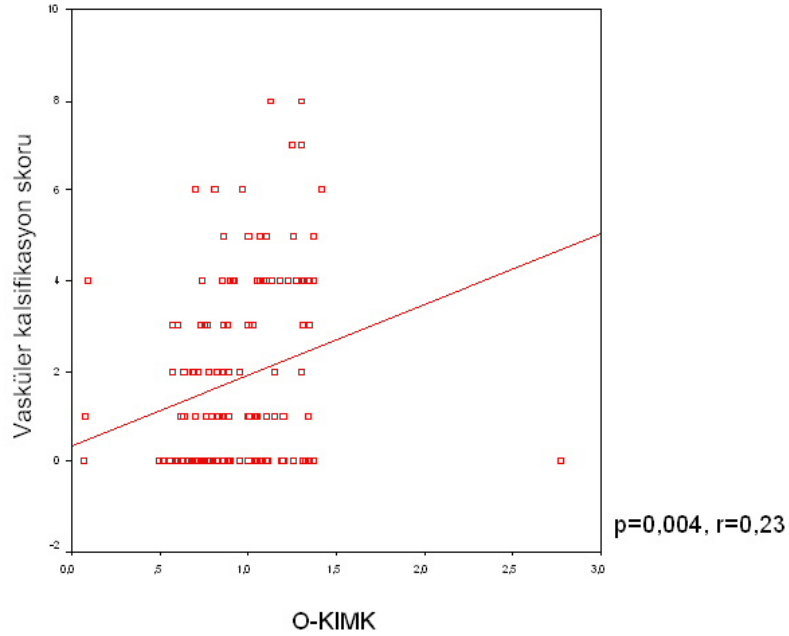
Figür 3. Hs-CRP ile SGA arasındaki ilişki

Vasküler kalsifikasyon skoru ile o-KIMK ($p=0,004$, $r=0,23$), diyaliz süresi ($p=0,001$, $r=0,27$), yaş ($p=0,01$, $r=0,20$), SGA skoru ($p=0,001$, $r=0,27$), Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,000$, $r=0,47$), aortik kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,000$, $r=0,38$) ve karotiste plak varlığı ($p=0,000$, $r=0,29$) arasında pozitif korelasyon varken; albumin düzeyi ($p=0,002$, $r=-0,25$) ile negatif bir korelasyon mevcuttu. OAKB ($p=0,42$, $r=-0,06$), homosistein ($p=0,40$, $r=-0,07$), VKI ($p=0,47$, $r=-0,06$), kalsiyum ($p=0,82$, $r=-0,01$), fosfor ($p=0,46$, $r=-0,06$), CaxP ($p=0,47$, $r=0,06$), PTH ($p=0,77$, $r=0,02$), fetuin-A ($p=0,35$, $r=-0,07$), osteopontin ($p=0,17$, $r=0,11$), hs-CRP ($p=0,16$, $r=0,23$) ve IL-6 ($p=0,09$, $r=-0,14$) arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmedi (Tablo XX, Figür 4).

Tablo XX. Vasküler kalsifikasyon skoru ile ilişkili parametreler

	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>o-KIMK</i>	0,004	0,23
<i>Diyaliz süresi</i>	0,001	0,27
<i>Yaş</i>	0,01	0,20
<i>SGA</i>	0,001	0,27
<i>Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,000	0,47
<i>Aortik kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,000	0,38
<i>Karotiste plak varlığı</i>	0,000	0,29
<i>Albumin düzeyi</i>	0,002	-0,25

o-KIMK: ortalama karotis intima-media kalınlığı,
SGA: Subjektif global değerlendirme skoru



Figür 4. Vasküler kalsifikasyon skoru ile o-KIMK arasındaki ilişki

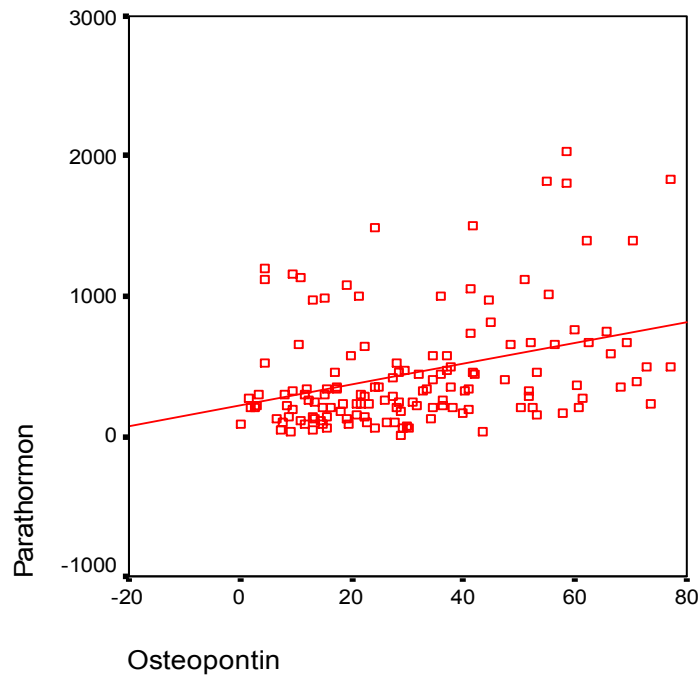
Osteopontin ile diyaliz süresi ($p=0,01$, $r=0,21$), BUN ($p=0,01$, $r=0,20$), kreatinin ($p=0,04$, $r=0,17$), fosfor ($p=0,001$, $r=0,27$), CaxP ($p=0,001$, $r=0,28$), PTH ($p=0,000$, $r=0,35$) ve mitral kapaktaki kalsifikasyon derecesi ($p=0,04$, $r=0,16$) arasında pozitif yönde korelasyon varken; VKI ($p=0,02$, $r=-0,18$), yaş ($p=0,008$, $r=-0,22$), AKŞ ($p=0,03$, $r=-0,18$) ve LDL ($p=0,02$, $r=-0,18$) arasında negatif korelasyon izlendi. Homosistein ($p=0,89$, $r=-0,01$), o-

KIMK ($p=0,47$, $r=-0,06$), vasküler kalsifikasyon skoru ($p=0,17$, $r=0,11$), albumin ($p=0,11$, $r=0,13$), hs-CRP ($p=0,06$, $r=-0,15$), SGA ($p=0,72$, $r=0,03$), OAKB ($p=0,41$, $r=0,07$), fetuin-A ($p=0,20$, $r=0,10$) ve IL-6 düzeyi ($p=0,50$, $r=-0,05$) arasında anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo XXI, Figür 5).

Tablo XXI. Osteopontin düzeyi ile ilişkili parametreler

	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>Diyaliz süresi</i>	0,01	0,21
<i>BUN</i>	0,01	0,20
<i>Kreatinin</i>	0,04	0,17
<i>Fosfor</i>	0,001	0,27
<i>CaxP</i>	0,001	0,28
<i>Parathormon</i>	0,000	0,35
<i>Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,04	0,16
<i>Vucut kitle indeksi</i>	0,01	-0,17
<i>Yaş</i>	0,008	-0,22
<i>LDL</i>	0,02	-0,18

BUN: kan üre azotu, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein



Figür 5. OPN ile PTH arasındaki ilişki

Fetuin-A ile homosistein ($p=0,75$, $r=-0,02$), o-KIMK ($p=0,16$, $r=-0,11$), vasküler kalsifikasyon skoru ($p=0,35$, $r=-0,07$), SGA skoru ($p=0,53$, $r=-0,05$), osteopontin ($p=0,20$, $r=0,10$), IL-6 ($p=0,46$, $r=-0,06$), hs-CRP ($p=0,99$, $r=0,00$), albumin ($p=0,62$, $r=0,04$) ve CaxP ($p=0,60$, $r=-0,04$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Hastaların klinik durumlarına göre fetuin-A düzeylerindeki farklılık incelendiğinde sevalemer kullanan hastaların fetuin-A düzeylerinin kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu görüldü. Sevalemer kullanan ($n=25$) hastaların ortalama fetuin-A düzeyleri $10,43\pm0,49$ ng/ml iken kullanmayan ($n=115$) hastaların fetuin-A düzeyi $9,80\pm2,25$ ng/ml olarak ölçüldü. Aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi (**$p=0,007$**). Aortik kapakta kalsifikasyonu olan ($n=40$) hastaların fetuin-A düzeyleri ($10,00\pm1,82$ ng/ml) ile olmayanların ($n=100$) fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında ($10,45\pm0,47$) ise kalsifikasyonu olanların daha düşük fetuin-A 'a seviyesine sahip oldukları gözlemlendi (**$p=0,02$**).

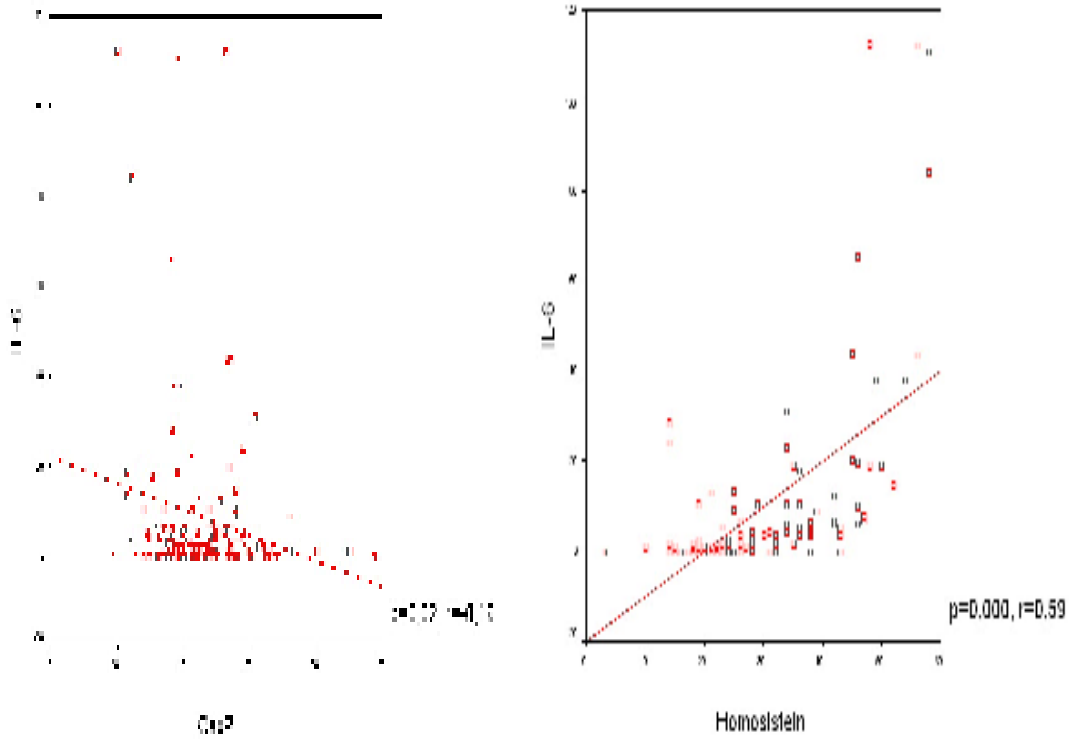
Homosistein düzeyi ile ürik asit (**$p=0,03$** , **$r=0,17$**), hs-CRP (**$p=0,009$** , **$r=0,22$**) ve IL-6 (**$p=0,000$** , **$r=0,59$**) düzeyi arasında pozitif korelasyon varken; VKI ($p=0,62$, $r=0,04$), o-KIMK ($p=0,09$, $r=0,14$), vasküler kalsifikasyon skoru ($p=0,40$, $r=-0,07$), diyaliz süresi ($p=0,20$, $r=0,10$), yaş ($p=0,55$, $r=0,05$), hemoglobin ($p=0,94$, $r=-0,005$), SGA skoru ($p=0,96$, $r=-0,003$), osteopontin ($p=0,89$, $r=-0,01$), fetuin-A ($p=0,75$, $r=-0,02$), OAKB ($p=0,17$, $r=-0,11$) ve CaxP ($p=0,06$, $r=-0,15$) arasında anlamlı ilişki izlenmedi (Tablo XXII).

Tablo XXII. Homosistein düzeyi ile ilişkili parametreler

	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>Ürik asit</i>	0,03	0,17
<i>hs-CRP</i>	0,009	0,22
<i>IL-6</i>	0,000	0,59

IL-6: Interleukin 6, hs-CRP: Yüksek duyarlı C reaktif protein

IL-6 düzeyi ile homosistein (**p=0,000, r=0,59**), yaş (**p=0,02, r=0,19**) ve hs-CRP (**p=0,001, r=0,29**) arasında pozitif korelasyon varken; fosfor (**p=0,01, r=-0,20**) ve CaxP (**p=0,02, r=-0,19**) arasında negatif korelasyon izlendi. O-KIMK (p=0,09, r=0,14), vasküler kalsifikasyon skoru (p=0,09, r=0,14), hemoglobin (p=0,40, r=-0,07), SGA skoru (p=0,27, r=0,09), fetuin-A (p=0,46, r=-0,06) ve osteopontin (p=0,50, r=-0,05) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Figür 6).



Figür 6. IL-6 ile CaxP ve Homosistein arasındaki ilişki

O-KIMK ile yaş ($p=0,000$, $r=0,35$), vasküler kalsifikasyon skoru ($p=0,004$, $r=0,23$), SGA skoru ($p=0,000$, $r=0,29$), karotiste plak varlığı ($p=0,000$, $r=0,58$), mitral kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,002$, $r=0,26$) ve aortik kapakta kalsifikasyon derecesi ($p=0,008$, $r=0,22$) arasında pozitif yönde ilişki varken; fosfor ($p=0,04$, $r=-0,16$) ve CaxP ($p=0,04$, $r=-0,17$) arasında negatif korelasyon izlendi. Diyaliz süresi ($p=0,08$, $r=0,14$), fetuin-A ($p=0,16$, $r=-0,11$), osteopontin ($p=0,47$, $r=-0,06$), homosistein ($p=0,09$, $r=0,14$), hemoglobin ($p=0,58$, $r=-0,04$), ürik asit ($p=0,41$, $r=0,07$), hs-CRP ($p=0,08$, $r=0,14$) ve IL-6 ($p=0,09$, $r=0,14$) arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmedi (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Ortalama karotis intima-media kalınlığı ile ilişkili parametreler

	<i>p</i>	<i>r</i>
<i>Vasküler kalsifikasyon skoru</i>	0,004	0,23
<i>Yaş</i>	0,000	0,35
<i>SGA</i>	0,000	0,29
<i>Karotiste plak varlığı</i>	0,000	0,58
<i>Mitral kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,002	0,26
<i>Aortik kapakta kalsifikasyon derecesi</i>	0,008	0,22
<i>Fosfor</i>	0,04	-0,16
<i>CaxP</i>	0,04	-0,17

SGA: Subjektif global değerlendirme skoru

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada diyaliz hastalarında yaygın bir problem olan ateroskleroz ile malnutrisyon, inflamasyon ve vasküler-valvuler kalsifikasyon arasındaki ilişkinin incelenmesi; bu parametrelerin proinflamatuvar sitokinler ve bazı kalsifikasyon inhibitörleri ile bağlantılarının irdelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışma verilerine göre HD hastalarında o-KIMK, PD ve sağlıklı kontrollere göre belirgin bir şekilde artmış olarak ölçüldü. PD hastalarının da o-KIMK ölçümleri sağlıklı kontrollere göre yüksekti. Bu bulgu aslında günümüze değin yapılmış olan çoğu çalışma ile uyum göstermektedir. Biliyoruz ki karotid arterdeki intima-media kalınlaşması kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesidir [126]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, KIMK'nın HD hastalarında kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır [78]. KIMK, SDBY hastalarında, sağlıklı kişilere göre daha yüksektir [54,141]. HD hastalarımızın o-KIMK'nın PD grubuna göre daha fazla olmasını ve karotiste aterosklerotik plaklarının daha belirgin olarak bulunmasını birkaç yolla açıklamak mümkün olabilir. Periton diyalizi uygulayan hastaların rezidüel renal fonksiyonlarının daha iyi korunuyor olması bu farklılıkta rol oynayan önemli bir faktör olabilir. Bilindiği üzere rezidüel renal fonksiyon PD hastalarında HD hastalarına oranla daha iyi korunmaktadır [182] ve rezidüel renal fonksiyon gelişebilecek kardiyovasküler olayların bir prediktörüdür [57,182]. Yine HD hastalarında var olan greft ve fistül enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok nedene bağlı olarak artmış inflamasyon varlığı ve inflamasyonun ateroskleroza tetikleyici özelliği HD hastalarındaki yüksek KIMK nedenlerinden olabilir. HD hastalarının yüksek sigara içme oranı da bu farklılıkta rol oynamış olabilir. Sigara geleneksel bir kardiyovasküler risk faktörüdür [43,161]. Her ne kadar VKI değerleri HD ve PD hastalarında benzer olsada ortalama VKI değerleri HD hastalarında PD hastalarından biraz daha düşük olup bu durum HD

populasyonunun malnutrisyona artmış eğiliminin bir göstergesi olabilir. Malnutrisyon ise ateroskleroz ile ilişkili bir durumdur [4,130]. Çalışmamızda SGA skorları ile o-KIMK arasındaki pozitif ilişki ve hastanın beslenmesinin iyi olduğunu gösteren fosfor düzeyi ile KIMK arasındaki negatif ilişki bu iddiayı destekler niteliktedir. Hastaların beslenme durumları ne kadar kötü ise KIMK değerleri de o kadar fazla tesbit edilmektedir. Yaş ile ateroskleroz arasında da pozitif yönde bağlantılar mevcuttur. Preston ve ark., KIMK'nın yaş ve LDL ile arttığını, HDL ile azaldığını bildirmişlerdir [141]. Bizim çalışmamızda da artan yaş ile birlikte KIMK değerleri anlamlı bir artış göstermektedir. HD ve PD grupları ayrı değerlendirildiğinde sadece PD hastalarında o-KIMK ile hs-CRP arasında anlamlı düzeyde bir pozitif ilişki izlenirken ($p=0,02$, $r=0,28$) IL-6 ile bir ilişki saptanamadı. Yapılan çalışmaların çoğunda KIMK'nın albümininle negatif, CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiş olmasına rağmen [4,78] çalışmamızda renal replasman tedavisi alan hastalarımızın sadece bir kısmında o-KIMK ile hs-CRP arasında anlamlı düzeyde bir ilişki mevcuttu. KIMK ile fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkinin ise çoğunlukla negatif yönde bir etkileşim olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum fetuin-A'nın antiinflamatuvar özelliklerine bağlanmıştır [21,181]. Bunun yanı sıra hemodiyaliz hastalarında KIMK ile fetuin-A seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını belirten yayınlar da vardır [157]. Bizim çalışmamızda da KIMK ile serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. OPN'nin ateroskleroz gelişimi üzerindeki rolü bilinmemektedir. Vasküler kalsifikasyon patogenezinde oynadığı rol nedeniyle ateroskleroz gelişim sürecinde etkili olabileceği düşünülerek esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma OPN düzeyleri ile KIMK arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuçta ikisi arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur [89]. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda OPN'nin ateroskleroz üzerine olan etkisi önümüzdeki yıllarda yapılacak olan yeni çalışmalar ile daha iyi anlaşılabilir.

SGA skoru ile o-KIMK, vasküler kalsifikasyon skoru, diyaliz süresi, yaş, ürik asit, hs-CRP ve kardiyak kapak kalsifikasyon derecesi arasında saptanan pozitif korelasyon malnutrisyon-kalsifikasyon-inflamasyon birlikteliğinin bu hastalarda önemli olduğuna işaret eden bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. SGA skoru ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması buna karşın hs-CRP ile pozitif ilişkisinin gözlemlenmesi IL-6'nın diğer sitokinlere göre daha hassas bir sitokin olduğu bilgisi [195] ile çelişmektedir. Ancak çalışmamızda saptanmış olan IL-6 ile hs-CRP arasındaki pozitif korelasyon gözardı edilmemelidir. SDBY'likli hastalarda malnutrisyonu en iyi hs-CRP ve IL-6'nın, kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi ise en iyi IL-6'nın predikte ettiğini saptayan veriler mevcuttur [55]. Şu anda tanısal amaçla kullanılabilen proinflamatuvar sitokinler pek çok faktörden etkilenmekte ve vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve malnutrisyon arasındaki içiçe geçmiş ilişkiyi ayırtetmekte yetersiz kalmaktadırlar. Ayrıca bu çalışmanın prospektif mortalite ve morbidite çalışması olmamasından dolayı mevcut verilerle malnutrisyon ile hangi sitokinin daha yakın bir ilişki içinde olduğunu ve bunun gelecekte ne ile sonuçlanacağını söyleyebilmek imkansızdır. Ancak inflamasyon göstergelerinden biri olan hs-CRP'nin malnutrisyon skoru ile olan yakın ilişkisi inflamasyonun malnutrisyonla olan sıkı bağlantısını bir kere daha hatırlatır. Pekçok yayında da inflamasyonla malnutrisyon arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmektedir [165,166,169,171]. Çalışmamızda da bu genel verilere uygun sonuçlara ulaşılmıştır. Hastalarımızda Kt/V ile SGA skoru arasında ters ilişkinin gözlenmiş olması malnutrisyonda diyaliz yeterliğinin önemine işaret etmektedir. Kt/V'si 1.2'nin üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında 1.2'nin altında olanlara göre serum albumin değerlerinin ve antropometrik ölçümlerin daha iyi olduğunun gösterilmiş olması da diyaliz yeterliliğinin malnutrisyon gelişimindeki dikkate değer rolünü ortaya koymaktadır [125]. Azar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da bu sonuca benzer biçimde Kt/V ile albumin düzeyi

ve normalize edilmiş protein katabolizma hızı (nPCR) arasındaki anlamlı yönde pozitif korelasyona dikkat çekilmiştir [7]. Kt/V'ye benzer biçimde OAKB ile SGA skoru arasında negatif ilişkinin gözlenmiş olması son yılların araştırma konularından biri olan diyaliz hastalarında hipotansiyonun mortalite üzerine olan etkisini hatırlatmaktadır. Diyaliz hastalarında hipotansiyon erken, hipertansiyon ise geç mortalite nedenlerindendir [23]. Beşbin dört yüz otuz üç kronik diyaliz hastası retrospektif olarak incelendiğinde sistolik kan basıncı <110 mm Hg veya >180 mm Hg olan hastalardaki artmış kardiyovasküler hastalık riski dikkati çekmiştir [193]. Bu araştırmaların ışığında kan basıncı da düşük VKI ve kolesterol düzeyi gibi tersine çevrilmiş epidemiyoloji tartışması içerisinde kendine yer bulmaktadır ve ilerleyen yıllarda pek çok yeni araştırmanın konusunu oluşturmaya adaydır.

Vasküler kalsifikasyon skoru ile o-KIMK, diyaliz süresi, yaş ve kardiyak kapak kalsifikasyon derecesi arasındaki pozitif korelasyonla birlikte albumin düzeyi arasındaki negatif ilişki vasküler-valvüler kalsifikasyonla malnutrisyon arasındaki kuvvetli birlikteliği telkin eder. Diyaliz süresi ve yaş arttıkça vasküler kalsifikasyonun belirginleşmesi ve bununla ilişkili olarak da aterosklerozun ortaya çıkması malnutrisyonla da mutlak bir birliktelik göstermektedir. Çalışmamızda vasküler kalsifikasyon skoru ile homosistein, CaxP, PTH, fetuin-A, OPN, hs-CRP ve IL-6 ilişkisinin gösterilememiş olması günümüze değin yapılmış olan bazı çalışmalarla çelişmektedir. Çoğu çalışmada artmış fosfor düzeyi ile birlikte yüksek CaxP çarpanı vasküler kalsifikasyon için önemli birer risk görülmektedir [12,31,145]. Buna karşın fetuin-A ise güçlü bir kalsifikasyon inhibitörü olarak gösterilmektedir [81,155]. Fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Düşük fetuin-A düzeyleri gibi [81] yüksek düzeylerin de [112] kalsifikasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Fetuin-A hakkında günümüze dek yapılmış olan çalışmalarda hem fikir olunan önemli nokta kronik böbrek yetmezlikli hastalarda güçlü ve bağımsız bir mortalite

prediktörü olduğudur [81,172]. Biz çalışmamızda fetuin-A ile vasküler kalsifikasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenemedi. Bunun nedenlerinden biri vasküler kalsifikasyon tespiti için direkt grafi kullanmış olmamız olabilir; günümüzde kalsifikasyon tanı ve derecelendirilmesinde özellikle önerilen MSCT veya EBCT gibi daha pahalı ancak daha hassas yöntemlerin birinin kullanılmasıyla daha doğru vasküler kalsifikasyon derecelendirilmesi yapılabileceği söylenilebilir. Ancak bu yöntemlerin günümüzde getirdikleri maliyeti de unutmamak gerekir. Diyaliz hasta grubumuzda kontrollere göre yüksek fetuin-A düzeyleri, artmış vasküler ve valvüler kalsifikasyonlara karşı koruyucu amaçla ortaya çıkan bir bulgu da olabilir.

Kalsifikasyon ile inflamasyon arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmişken [62,63] bizim çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden IL-6 ve hs-CRP ile kalsifikasyon skorları arasında anlamlı bir birliktelik gözlemlenemedi. Buna karşın malnutrisyonun SGA gibi klinik ve albumin gibi laboratuvar bulguları ile vasküler kalsifikasyon dereceleri arasında doğrusal anlamlı bir ilişki mevcuttu. Hs-CRP, SGA ve PD hastalarında KIMK ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki sergilerken, SGA ve KIMK vasküler kalsifikasyonla anlamlı bir birliktelik göstermekteydi. Dolayısıyla inflamasyonun vasküler kalsifikasyon üzerine olan etkisinin dolaylı yollardan olabileceği düşünülebilir. Kısacası inflamasyon daha çok malnutrisyon ve aterogenezi tetikleyerek vasküler kalsifikasyona yol açıyor olabilir.

Vasküler kalsifikasyon skorunun HD hastalarında PD grubuna göre farklı olmasının birkaç nedeni olabilir. Vasküler kalsifikasyon tanısı için kullandığımız yöntemin çok hassas olmayan bir yöntem olmasının dışında HD hastalarımızın PD'e göre daha yüksek oranda sevalemer gibi kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanıyor olması vasküler kalsifikasyonu olmayan hastaların HD grubunda daha yüksek oranda saptanmış olmasına neden olabilir. Sevalemer kullanımının artmış fetuin-A düzeylerine yol açarak kalsifikasyondan korunmayı

sağlayabileceği bildirilmiştir [22]. Sevalemer kullanımı ile vasküler kalsifikasyonda azalmanın yanısıra adinamik kemik hastalığı gelişiminde de azalma izlenmiştir [110]. HD grubunda vasküler kalsifikasyon skoru 5 ve üzerinde olan hastaların daha fazla olması; yine valvular kalsifikasyon oranları ve derecelerinin bu grupta PD'e oranla daha fazla olması o-KIMK'daki farklılığı yaratan nedenlerle (yaş, SGA, fosfor, CaxP) aynı olabilir. Belki de bu etyolojik nedenlerin yanında hiperüriseminin de rolü olabilir. Hiperürisemik hipertansif bireylerde KIMK; normoürisemik hipertansifler ve sağlıklı kontrollere göre belirgin artmış olarak bulunmuştur [175]. Fukui ve ark.' da 343 Tip 2 Diabetik hastada yürüttükleri çalışmada benzer biçimde serum ürik asit düzeyi ile mikroalbuminuri ve KIMK'nı ilişkili bulmuşlardır [41]. Bu verilerin aksine hemodiyaliz hastalarında yaş ve CRP düzeyi ile KIMK arasındaki anlamlı ilişkinin yanısıra ürik asitle KIMK arasında anlamlı bir birliktelik saptamayan veriler de mevcuttur [197]. Çalışmamızda ürik asit düzeyi ile KIMK ve vasküler kalsifikasyon skoru arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik, ancak HD hastalarımızın serum ürik asit seviyeleri PD hastalarına oranla daha yüksekti.

Hastalarımızda fetuin-A düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Ancak fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyon ve SGA skoru, albumin düzeyi ve o-KIMK ile anlamlı bir birlikteliği gösterilemedi. Fetuin-A'nın diyaliz hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelerde ölçüldüğünü ve bunun da vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [127,155]. Hatta tek diyaliz seansı ile bile azalmış fetuin-A seviyeleri bildirilmiştir [30]. Ancak yapılan çalışmalar fetuin-A düzeyini etkileyen pekçok faktörün olduğunu göstermiştir. KBY'li hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin etkin biçimde karaciğerden fetuin-A üretimini baskılayıcı rolleri olduğu ve bu yolla fetuin-A düzeylerinin azalacağı ifade edilmektedir [186]. Yine evre 1-4 KBY'li diyabetik hastalarda artmış fetuin-A, kalsifikasyon derecesini predikte etmektedir [186].

Unutulmaması gereken ayrı bir nokta da normal renal fonksiyona sahip bireylerde yüksek fetuin-A seviyeleri ile hiperinsulineminin birliktelik gösterdiğidir [116,147]. Bizim hasta popülasyonumuzdaki yüksek fetuin-A düzeylerini belki diyabetik hasta yüzdemizin fazla oluşu ve diğer hastalarımızda da olması muhtemel olan hiperinsulineminin karaciğerden fetuin-A yapımını uyarıcı yöndeki rolü ile açıklamak mümkün olabilir. Belki de özellikle HD hastalarımızın kullanmakta oldukları sevalemerin artmış fetuin-A düzeylerine katkısı olduğu da düşünülebilir. Sevalemer kullanımı ile yükselen fetuin-A seviyeleri çalışmalarla gösterilmiştir [16,22] ki bu sonuç bizim hasta grubumuz için de geçerlidir. Hastalarımızda fetuin-A düzeyi ile SGA ve vasküler kalsifikasyon skoru, o-KIMK, albumin düzeyi, hs-CRP, IL-6 ve homosistein arasında anlamlı bir ilişkinin gösterilmemiş olması bu çalışmanın ilginç sonuçlarından. Diyaliz grupları ayrı ayrı incelendiğinde de bu sonuç sebat etmektedir. Wang ve ark. 238 PD hastasında fetuin-A düzeyi ile yaş, valvuler kalsifikasyon, albumin, SGA skoru ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve yaklaşık 32 aylık takip sonrasında düşük fetuin-A düzeyine sahip hastaların tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir [180]. Ancak Coen ve ark. çalışmalarında hemodiyaliz hastalarının fetuin-A düzeyinin düşük olduğunu, ancak fetuin-A düzeyi ile vasküler kalsifikasyon skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada yapılan çoklu regresyon analizinde fetuin-A'nın cins, CRP, Ca, P ve prealbumin değişkenleri dışlandığında kardiyak kalsifikasyon skoru ile anlamlı ilişki içinde olduğu gösterilmiştir [27]. Buna benzer sonuçlar Jung ve ark. tarafından yapılan çalışmada da elde edilmiştir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarının koroner kalsifikasyon skorlarındaki progresyon hızı iki yıl süreyle incelenmiş ve progresyon hızına göre hastalar 3 gruba ayrılmışlardır. Grupların fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir [68]. Bizim hasta grubumuzda fetuin-A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sevalemer alan hastaların ise fetuin-A düzeyleri almayanlara göre daha yüksek olup literatürle uyumludur. Kardiak kapak kalsifikasyonlarına bakıldığında ise sadece aort kapağında kalsifikasyonu olanların fetuin-A düzeylerinin kalsifikasyonu olmayan hastalara oranla daha düşük olduğu dikkati çekiyordu. Gözardı edilmemesi gereken bir diğer nokta kendi hasta popülasyonumuzdaki fetuin-A eksprese eden genlerdeki polimorfizm ve bunun serum fetuin-A düzeyine olan etkisinin ne olduğudur. Henüz ülkemizdeki fetuin-A genetik polimorfizmi ve bunun serum fetuin-A düzeylerine olan etkisi tanımlanmamıştır.

Fetuin-A'ya benzer biçimde hastalarımızda OPN düzeyleri de sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksekti. Dikkati çeken bir başka sonuç da renal rezerv azaldıkça ve diyaliz süresi uzadıkça osteopontin düzeylerinin artma eğilimi göstermesiydi. Fosfor düzeyi, CaxP değeri ve parathormon düzeyi ile de OPN pozitif korelasyon sergiliyordu. OPN'in hiperfosfatemik, parathormon değeri yüksek, kalsifilaksi olan vasküler yatakta ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir [3]. Çalışmamızda OPN düzeyi ile mitral kapaktaki kalsifikasyon derecesi arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Yapılan çalışmalarda kalsifiye prostetik kalp kapaklarında belirgin biçimde osteopontin ekspresyonunun olduğu saptanmıştır [160]. Ancak homosistein, fetuin-A, o-KIMK, vasküler kalsifikasyon skoru, hs-CRP, albumin düzeyi, SGA , IL-6 ve aortik kapaktaki kalsifikasyon derecesi ile OPN arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Osteopontin düzeylerinin malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkisini değerlendiren çalışma olmamakla birlikte vasküler ve valvuler kalsifikasyonla birlikteliğini gösteren veriler mevcuttur. Çalışmamızda osteopontinin vasküler ve valvuler kalsifikasyon yanısıra malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz belirteçleri ile olan ilişkisi de incelenmiştir. Serum albumini ve SGA değerleri ile OPN arasında; IL-6 ve hs-CRP ile OPN arasında anlamlı ilişki olmayışı OPN'nin malnutrisyon ve inflamasyon ile yakın bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla valvuler kalsifikasyonda OPN'nin rolü

malnutrisyon ve inflamasyondan bağımsız, daha doğrusal gibi görünmektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın homosistein düzeylerini artmış olarak saptadık. Renal yetmezlik hiperhomosisteineminin bilinen bir nedenidir [108]. Homosistein düzeyi ile ürik asit, hs-CRP ve IL-6 arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki gözlerken; o-KIMK başta olmak üzere diğer parametrelerle anlamlı bir birliktelik gözlemedik. Hiperhomosisteineminin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir [18]. Bu nedenle homosistein düzeyi ile o-KIMK ilişkisini vurgulayan çalışma sonuçları da çelişkilidir. Genel popülasyonda ve böbrek yetmezliğinde artmış plazma homosistein düzeyleriyle KIMK arasında pozitif birliktelik olduğunu belirten yayınların yanısıra [97,106] diyaliz hastalarında homosistein seviyelerini yüksek olduğunu ancak KIMK ile ilişkisinin olmadığını bildiren yayınlar da vardır [96]. Kato ve ark.'larının çalışmasında da SDBY'likli hastalarda homosisteinin KIMK, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir [78]. Çalışmamızda homosistein düzeyleri ile ürik asit değerleri korelasyon içindeydi. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bulgulara literatürde de rastlanmaktadır. Nitekim bu birlikteliğin açıklanması için sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Bu gendeki en sık gözlenen mutasyon olan C677T mutasyonu ile T/T genotipine sahip olan bireylerde yüksek ürik asit seviyeleri saptanmış, ancak bu ilişkinin temeli kesin olarak açıklanamamıştır [56]. TT genotipine sahip diyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık oranı olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte [190] genetik polimorfizmin kardiyovasküler risk ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını ifade eden yayınlar da bulunmaktadır [6]. Çalışmamızda genetik mutasyon tayini yapılmadığı için hasta grubumuzda böyle bir birlikteliği tanımlayamıyoruz. Serum ürik asit düzeyleri ile

homosistein yüksekliği arasındaki nedensel ilişkilerin tanımlanması kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve tedavide önemli adımların atılmasını sağlayacaktır.

IL-6 seviyeleri de homosisteine benzer şekilde diyaliz hastalarımızda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksekti. IL-6 ile yaş, homosistein ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptanırken, fosfor ve CaxP düzeyleri ile negatif korelasyon mevcuttu. Çalışmamızda IL-6 ile o-KIMK başta olmak üzere hemoglobin, serum albumini, vasküler kalsifikasyon skoru, SGA, fetuin-A ve OPN düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı. IL-6'nın diyaliz hastalarında iyi bir mortalite prediktörü olduğu [133,146,195] ve KIMK ile IL-6 ve CRP'nin pozitif korele olduğu gösterilmiştir [88]. Diyaliz hastalarında IL-6 ve CRP düzeyleri 8-10 kat yüksektir [167]. Bizim hasta grubumuzda da literatürü destekler biçimde IL-6 düzeyleri sağlıklı popülasyona oranla 6-10 kat yüksekti. IL-6 ile KIMK arasında anlamlı korelasyon gözlememiş olmamız bizim hasta grubumuz için inflamasyon ile ateroskleroz arasında zayıf bir ilişki olduğu varsayımını akla getirebilir. Yukarda da ifade edildiği üzere KIMK ile IL-6 arasındaki ilişki henüz tam olarak netleşmemiş olmakla birlikte üzerinde hem fikir olunan tek nokta IL-6'nın diyaliz hastaları için güçlü bir mortalite prediktörü olduğudur. Diyaliz popülasyonumuzda bu bilginin doğruluğunu test edebilmek için prospektif takibe gereksinimimiz vardır.

IL-6'nın fosfor ve CaxP düzeyleri ile negatif korelasyonunun olması IL-6'nın indirekt yoldan malnutrisyonla ilişkili olabileceğini düşündürebilir. Ancak çalışmamızda VKI, SGA ve serum albumini gibi beslenme parametreleri ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde de yaşlanma ile sitokin seviyelerinde değişiklik olabileceği bildirilmiştir. İleri yaştaki diyaliz hastalarında genç yaştakilere göre IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [170]. Bu bulguya benzer biçimde hastalarımızın yaşı attıkça IL-6 düzeyleri de

artış gösteriyordu. Bu bulgu IL-6'nın diyaliz hastalarında en kuvvetli mortalite prediktörü olması ile de bağlantılı olabilir. CRP ile IL-6 arasındaki yakın ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. KBY'li hastalarda inflamatuvar pek çok neden CRP üretimine yol açtığı gibi, serbest oksijen radikalleri ile üretimi artan NFκB gen aktivasyonu yoluyla IL-1 ve 6 üretimini arttırmakta bu da yine CRP artışı ile sonuçlanmaktadır [183]. Bu grup hastalarda artmış mikroinflamasyona sekonder homosistein artışına CRP ve IL-6 artışı da eşlik etmektedir [192]. LaClair ve ark.'ları diyaliz hastalarında IL-6 ile fetuin-A ve albumin arasında negatif, CRP ile de pozitif korelasyon bulmuşlardır [93]. Kalantar-Zadeh ve ark.'ları 367 hemodiyaliz hastasında homosistein ile IL-6 ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır [69]. Porazko ve ark. da 102 diyaliz hastası ile yürüttükleri çalışmada ateroskleroz belirteci olarak arterial duvar elastisitesi ölçümü yapmışlar ve bu ölçümle yaş, diyastolik kan basıncı, hs-CRP, fetuin-A ve IL-18 arasında buldukları anlamlı ilişkiyi IL-6 ile gösterememişlerdir [139]. Bizim kendi hasta grubumuzda iki proinflamatuvar sitokin arasında pozitif korelasyon bulunmuş olmamız rutinde kullandığımız CRP'nin hastaların kardiyovasküler mortalite ve morbidite taylorları için olması muhtemel olan önemine işaret eder. Gelecek yıllarda çalışmanın prospektif takip çalışmasına dönmesi halinde bu soruların daha net aydınlanması ihtimaldir.

Sonuç olarak diyaliz hastalarında malnutrisyon, vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve inflamasyon birbirleriyle çok yakından ilişkili faktörlerdir. İnflamasyonun daha çok malnutrisyonla birlikte olduğu ve dolaylı yoldan ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyona neden olabileceği düşünülebilir. Homosistein; ateroskleroz, malnutrisyon ve vasküler kalsifikasyon kaskadında ürik asit ve proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile ateroskleroz sürecinde yerini almaktadır. Fetuin-A düzeyi diyaliz hastalarında değişkenlik göstermekte olup kalsifikasyon gelişimindeki kesin rolüne dair veriler tartışmalıdır. Osteopontinin ise malnutrisyon, ateroskleroz ve inflamasyondan bağımsız bir yolla kalsifikasyonda rolü

olabileceği düşünölmekle birlikte gelecek yıllarda tamamlanması muhtemel çalışmaların sonuçlarıyla yeri ve önemi daha iyi aydınlanacaktır.

ÖZET

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranının sağlıklı bireylere göre belirgin biçimde arttığı bilinmektedir. Bu grup hastada sözkonusu olan hızlanmış ateroskleroz üzerinde vasküler kalsifikasyon yanısıra proinflamatuvar status ve malnütrisyon önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda diyaliz hasta popülasyonumuzda hs-CRP, IL-6 ve homosistein düzeyleri ile birlikte malnutrisyon, kalsifikasyon, fetuin-A ve OPN ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Çalışmanın sonucunda KIMK'nı diyaliz hastalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin biçimde artmış olarak bulduk. KIMK, bir malnutrisyon ölçüm yolu olan SGA skoru ve vasküler kalsifikasyon skoru ile anlamlı bir korelasyon göstermekteydi. SGA skorunun vasküler-valvuler kalsifikasyon ve hs-CRP ile de anlamlı düzeyde bir ilişkisi vardı. Hastaların albumin düzeylerindeki azalma belirginleştikçe vasküler kalsifikasyon skorları artış göstermekteydi. OPN düzeyi diyaliz hastalarımızda kontrollere göre daha yüksekti. OPN'nin SGA, KIMK ve vasküler kalsifikasyon skoru ile anlamlı düzeyde bir ilişkisi saptanamadı. Fetuin-A da diyaliz hastalarımızda ve özellikle de sevalemer tedavisi alanlarda kontrollere göre daha yüksekti. IL-6 ve homosistein düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre belirgin biçimde artmış olarak bulundu. Homosistein; hs-CRP, IL-6 ve ürik asit düzeyi ile anlamlı bir ilişki içindeydi. Sonuç olarak kalsifikasyon, malnutrisyon, ateroskleroz ve inflamasyonla ilişkilidir. İnflamasyonun malnutrisyonla olan ilişkisi vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozla olan ilişkisinden daha kuvvetli ve belirgindir. Homosistein daha çok ürik asit ve proinflamatuvar sitokinler yolu ile ateroskleroz oluşumunda rol oynamaktadır. Diyaliz hastalarında fetuin-A düzeyleri değişkenlik göstermekte olup fetuin-A'nın kalsifikasyon sürecine olan etkisi ve bu süreçten etkilenimine dair veriler henüz yeterli değildir. Malnutrisyon-kalsifikasyon-ateroskleroz sürecinde OPN'nin rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

Cardiovascular mortality and morbidity is highly prevalent among patients with chronic kidney disease. Beside proinflammatory status and malnutrition, vascular calcification plays an important role at this accelerated atherosclerosis of these patients. Here we aimed to investigate the hs-CRP, IL-6 and homocysteine levels and to evaluate the association between malnutrition, vascular-valvular calcification, fetuin-A, osteopontin and atherosclerosis. In this present study we found the IMT of the carotid arteries was significantly higher in hemodialysis patients when compared to those in healthy controls. There is positive correlation between CA-IMT, score of the SGA and score of the vascular calcification. Also it has been shown that there is positive correlation between the score of the SGA and hs-CRP and vascular-valvular calcification. There was negative correlation between the serum albumin concentration and vascular calcification scores. The OPN levels were higher in dialysis patients when compared to those in the controls. No significant relation were observed between the OPN and the score of the SGA, CA-IMT, the score of the vascular calcification. Fetuin-A levels were significantly higher in dialysis population especially in sevelamer users than the healthy controls. IL-6 and homocysteine levels were significantly increased in the patients when compared to those in the controls. There was significant correlation between the homocysteine levels and hs-CRP, IL-6, uric acid levels. In conclusion, there is strong association between malnutrition, vascular-valvular calcification, atherosclerosis and inflammation. The relation between inflammation and malnutrition is more stronger than the relation with calcification and atherosclerosis. Homocysteine plays role in the formation of the atherosclerosis through the uric acid and cytokine pathways. The fetuin-A levels show differences in dialysis patients and how fetuin-A levels and calcification

are interacted each other is conflicting. Larger studies are still needed to clarify the role of osteopontin in the development of malnutrition-inflammation and atherosclerosis.

KAYNAKLAR

- 1- Adams JE. Dialysis bone disease. *Seminars in Dialysis* 15: 277-89, 2002
- 2- Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, Negrao AP. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1480-88, 2004
- 3- Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 37: 1267-76, 2001
- 4- Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, Bolca N, Ercan I, Ersoy A, Gullulu M. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: A 5-year prospective study. *Nephron Clin Practice* 108: 99-105, 2008
- 5- Arıcı M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 59: 407-414, 2001
- 6- Aucella F, Margaglione M, Grandone E, Vigilante M, Gatta G, Forcella M, Ktena M, Min AD, Salatino G, Procaccini DA, Stallone C, Gesualdo L. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation does not influence cardiovascular risk in the dialysis population: results of a multicentre prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 20: 382-86, 2005
- 7- Azar AT, Wahba K, Mohammed A, Massoud WA. Association between dialysis dose improvement and nutritional status among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 27: 113-19, 2007

- 8- Baglin A, Hanslik T, Vaillant JN, Boulard JC, Moulonguet-Doleris L, Prinseau J. Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann Med Interne(Paris)* 148: 521-26, 1997
- 9- Baudet C, Perron E, Delpech B. Differentially expressed genes in C6.9 glioma cells during vitamin D-induced cell death program. *Cell Death Diff* 5: 116-25, 1998
- 10- Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 32: 834-41, 1998
- 11- Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality. *Perit Dial Int* 19 (Suppl 2): 309-14, 1999
- 12- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-37, 2000
- 13- Bostrom K, Watson KE, Hom S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91: 1800-809, 1993
- 14- Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 276: 14044-14052, 2001
- 15- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 9: 1, 2007.
- 16- Brandenburg VM, Westenfeld R, Busch B. Sevelamer treatment in HD patients increases fetuin-A serum levels without reducing CRP or uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 17: F-0560, abstract, 2006

- 17- Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 831-35, 2001
- 18- Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am. J. Clin Nutr* 72: 315-23, 2000
- 19- Briehl MM, Miesfeld RL. Isolation and characterization of transcripts induced by androgen withdrawal and apoptotic cell death in the rat ventral prostate. *Mol Endocrinol* 5: 1318-88, 1991
- 20- Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL. Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *Am j Roentgenol* 167: 439-444, 1996
- 21- Caglar K, Yılmaz MI, Saglam M, Cakır E, Kılıç S, Sonmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Oguz Y, Tasar M, Vural A, İkizler A, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 108: 233-240, 2008
- 22- Caglar K, Yılmaz MI, Saglam M, Cakır E, Acikel C, Evileten T, Yenicesu M, Oguz Y, Vural A, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Short-term with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 61-8, 2008.
- 23- Charra B. Does hypertension impact on the mortality of hemodialysis patients? *Nephrol Ther* 3: Suppl 3: 162-9, 2007

- 24- Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 62: 1724-31, 2002
- 25- Chen Y, Bal BS, Gorski JP. Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein, and bone acidic glycoprotein-75 from bone. *J Biol Chem* 276: 24871-24878, 1992
- 26- Churchill D. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7: 198-207, 1996
- 27- Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romaglioni A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendianis G. Cardiac calcifications: fetuin-a and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO Journal* 52: 150-6, 2006
- 28- Cohen BD, Patel H, Kornhauser RS. Alternate reasons for atherogenesis in uremia. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 7: 178-80, 1977
- 29- Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, Gallieni, Melzi d'Eril GV, Brancaccio D. Gene polymorphisms and serum alpha-2-Heremans- Schmid levels in Italian haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 27: 639-642, 2007
- 30- Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, Butti A, Russo M, Longhini C, Gallieni M, Brancaccio D. Decreased serum fetuin-a levels after a single haemodialysis session. *Nephrol Dial Transp* 22: 290-91, 2007
- 31- Cozzolino M, Mazzafero S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 28: 339-346, 2008

- 32- CREED (Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis patients) Investigators. C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2710-2711, 1998
- 33- Çengel A, Sindel Ş, Cemri M, Bali M, Yalçın R, Timurkaynak T, Dörtlemez Ö, Dörtlemez H, Arınsoy T, Hasanoğlu E. Hemodiyaliz uygulanan son evre böbrek yetmezlikli hastalarda ekokardiografik olarak mitral ve aort kapaklarının tutulumu. *T Klin Kardiyoloji* 8: 212-14, 1995
- 34- Demir M, Tonbul HZ. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 14: 160-165, 2005
- 35- Derici U, El Nahas AM. Vascular calcification in uremia: old concepts and new insights. *Semin Dial* 19: 60-8, 2006
- 36- Ducloux D, Klein A, Kazory A. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int* 69: 331-35, 2006
- 37- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 347: 2010-2019, 2002
- 38- Farzaneh-Far A, Shanahan C, Proudfoot D, Weissberg PL. Mobile intracardiac calcinosis: risk of thromboembolism in patients with haemodialysed end stage renal disease. *Heart* 83: 582-87, 2000
- 39- Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, Signorelli SS, Pennisi P. Association of high alpha(2)-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin

- concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 195: 110-5, 2007
- 40- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 3): 112-119, 1998
- 41- Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Kadono M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum uric acid associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin and Experim* 57: 625-29, 2008
- 42- Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J, Sandell LJ. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 85: 59-66, 2003
- 43- Furuki K, Adachi H, Enomoto M, Otsuka M, Fukami A, Kumagai S, Matsuoka H, Nanjo Y, Kakuma T, Imaizumi T. Plasma level of asymmetric dimethylarginine as a predictor of carotid intima-media thickness progression: six-year prospective study using carotid ultrasonography. *Hypertens Res* 31: 1185-89, 2008
- 44- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 134: 3100-5, 2004
- 45- Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc Med* 5: 88-95, 1995
- 46- Giachelli CM. Ectopic calcification: new concept in cellular regulation. *Z Kardiol* 90 (Suppl 3): 31-37, 2001
- 47- Hackeng TM, Rosing J, Spronk HM, Vermeer C. Total chemical synthesis of human matrix Gla protein. *Protein Sci.* 10: 864-70, 2001

- 48- Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993
- 49- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106: 506-512, 1999
- 50- Hermans MMH, Bradenburg V, Ketteler M, Kooman JP, Van der Sande FM, Gladziwa U, Rensma PL, Bartolet K, Konings CJA, Hoeks APG, Floege J, Leunissen KML. Study on the relationship of serum fetuin-a concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1293-1299, 2006
- 51- Hermans MMH, Bradenburg V, Ketteler M, Kooman JP, Van der Sande FM, Boeschoten EW, Leunissen KML, Krediet RT, Dekker FW, for The Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD). Association of serum fetuin-a levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 72: 202-207, 2007
- 52- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62: 1524-1538, 2002
- 53- Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 141: 195-210, 1999
- 54- Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 24: 691-95, 2000
- 55- Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 47: 139-48, 2006

- 56- Hong YS, Lee MJ, Kim KH, Lee SH, Lee YH, Kim BG, Jeong B, Yoon HR, Nishio H Kim JY. The C677 mutation in methylene tetrahydrofolate reductase gene: correlation with uric acid and cardiovascular risk factors in elderly Korean men. *J Korean Med Sci* 19: 209-13, 2004
- 57- Huang WH, Chen KH, Hsu CW, Chen YC, Hung CC, Huang JY, Lin JL, Yang CW. Residual renal function-One of the factors associated with arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 26: 133-37, 2008
- 58- Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 2646-2653, 1996
- 59- Iseki K, Tozawa M, Yoshi S. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-60, 1999
- 60- Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Kim M, Shoji T, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients-importance of glycaemic control. *Diabetologia* 45: 1446-48, 2002
- 61- Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Jono S, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Massry SG, Nishizawa Y. C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 24: 408-412, 2004
- 62- Ishimura E, Okuno S, Taniwaki H, Kizu A, Tsuchida T, Shioi A, Shoji T, Tabata T, Inaba M, Nishizawa Y. Different risk factors for vascular calcification in End-Stage Renal disease between diabetics and nondiabetics: the respective importance of glycemic and phosphate control. *Kidney Blood Press Res* 31: 10-15, 2008

- 63- Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease-data from the heart and soul study. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2144-2151, 2006
- 64- Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-a and the metabolic syndrome: data from the heart and Soul study. *Circulation* 113: 1760-1767, 2006
- 65- Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/ α 2-HS glycoprotein enhances phagocytosis by human macrophages. *Clin Sci* 105: 273-278, 2003
- 66- Jono S, Mc Kee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87: 10-17, 2000
- 67- Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 24: 176-81, 2006
- 68- Jung HH, Kim SW, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1915-20, 2006
- 69- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Mcallister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 442-53, 2004
- 70- Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1732-1738, 1999

- 71- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1251-63, 2001
- 72- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63: 793-808, 2003
- 73- Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 42: 864-881, 2003
- 74- Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, Kopple JD. Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther* 10: 155-169, 2003
- 75- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15: 442-453, 2004
- 76- Kalantar- Zadeh K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Seminars in Dialysis* 18: 365-369, 2005
- 77- Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H, Kopple JD, Greenland S. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Trasplant* 20: 1880-88, 2005
- 78- Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialsis patients. *Kidney Int* 64: 1472-79, 2003

- 79- Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 9: 2368-2376, 1998.
- 80- Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24: 1010-1018, 1994
- 81- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J . Association of low fetuin-a concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827-33, 2003
- 82- Ketteler M, Wanner C, Metzger T, Bongartz P, Westenfeld R, Gladziwa U, Schurgers LJ, Vermeer C, Jahnke Dechent W, Floege J. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl* 1: 84-87, 2003
- 83- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 245-254, 1998
- 84- Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, Yamate T, Umekawa T, Suzuki Y, Shinohara H, Kurita T. Structure and expression of the mRNA encoding urinary stone protein (osteopontin). *J Biol Chem* 268: 15180-184, 1993
- 85- Koos R, Mahnken AH, Mühlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, Kühl HP. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 96: 747-49, 2005
- 86- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin. A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des* 7: 613-35, 2001
- 87- Kotler D. Cachexia. *Ann Intern Med* 133: 622-634, 2000

- 88- Krasniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michalek M, Szumilak D, Podolec P, Klimeczek P, Konieczynska M, Wicher-Muniak E, Tracz W, N'Guyen TK, Souberbielle JC, Drueke TB, Sulowicz W. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 515-21, 2007
- 89- Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clinical Science* 111: 319-24, 2006
- 90- Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegrin, Rank ve Rank ligandı. *Türk Biyokimya Dergisi* 32: 178-84, 2007
- 91- Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 86: 403-24, 1977
- 92- Kuzniar J, Porazko T, Klinger M. Relationship between fetuin-a concentration, elevated levels of inflammatory markers, and arterial wall stiffness in end-stage kidney disease. *J of Renal Nutrition* 18; 83-86, 2008
- 93- LaClair R, O'Neal K, Ofner S, Sosa MJ, Labarrare CA, Moe SM. Precision of biomarkers to define chronic inflammation in CKD. *Am J Nephrol* 28: 808-812, 2008
- 94- Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis. *Kidney Int* 58: 133-139, 2000
- 95- Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Roetz JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 64: 1118-1129, 1979

- 96- Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Huhtala H, Salenius JP, Oja SS, Saha H. Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure the confounding effect of renal function. *Atherosclerosis* 175: 315-23, 2004
- 97- Lim PS, Hung WR, Wei YH. Polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene: its impact on plasma homocysteine levels and carotid atherosclerosis in ESRD patients receiving hemodialysis. *Nephron* 87: 249-56, 2001
- 98- Lomashvili KA, Garg P, Narisawa S. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int* 73: 1024-30, 2008
- 99- London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678-95, 1997
- 100- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1731-40, 2003
- 101- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-82, 1990
- 102- Lowrie EG. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 4): 105-112, 1998
- 103- Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81, 1997

- 104- Maher ER, Smyth-Walsh B, Pugh S, Young G, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 8564: 875-77, 1987
- 105- Makhluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 268: 669-700, 2000
- 106- Malinow MR, Nieto FJ, Szkio M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 87: 1107-13, 1993
- 107- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, Bellanuova I, Malatino LS, Soldarini A. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61: 609-614, 2002
- 108- Mallat SG, Aoun M. Hyperhomocysteinemia and its role in chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 13: 336-43, 2002
- 109- Maria Guadalupe ST, Alejandro Eduardo PR, Laura SB. Practical aspects of intradialytic nutritional support. *Curr Opin Clin Nutr & Metab Care* 5: 293-296, 2002
- 110- Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 18: 122-130, 2007
- 111- Meema HE, Oreopoulos DG, Deveber GA. Arterial calcification in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant and paratroidectomy. *Radiology* 121: 315-21, 1976
- 112- Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Ketteler M, Adler S. Serum fetuin-a in nondialyzed patients with diabetic

- nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 67: 1070-1077, 2005
- 113- Mehrotra R. Emerging role for fetuin-a as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 72: 137-140, 2007
- 114- Mizuno M, Farach Carson MC, Pinero GJ, Fujisawa R, Brunn JC, Seyer JM, Bousfield GR, Mark MP, Butier VT. Identification of the rat bone 60K acidic glycoprotein as alpha 2HS-glycoprotein. *Bone Miner* 13: 1-21, 1991
- 115- Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa-1 in human blood vessels. *Kidney Int* 63: 1003-11, 2003
- 116- Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 67: 2295-2304, 2005
- 117- Mohler ER, Adam LP, McClelland P, Graham L, Hathaway DR. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17: 547-552, 1997
- 118- Monteon FJ, Laidlaw SA, Shaib JK, Kopple JD. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 30: 741-747, 1986
- 119- Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 97: 138-141, 1998

- 120- Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing protein. *J Cell Biol* 165: 625-30, 2004
- 121- Mutluay R, Derici UB. Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyon ve tedavi yöntemleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 13: 189-194, 2004
- 122- Nair AP, Nemirovsky D, Kim M, Geer EB, Farkouh ME, Winston J, Halperin JL, Robbins MJ. Elevated homocysteine levels in patients with end-stage renal disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 72: 365-72, 2005
- 123- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 (Suppl 2):1-140, 2000
- 124- Nomura S, Wills AJ, Edwards DR, Heath JK, Hogan BLH. Developmental expression of 2ar (osteopontin) and SPARC (osteonectin) RNA as revealed by in situ hybridization. *J Cell Biol* 106: 441-450, 1988
- 125- Nunes FT, Campos G, Paula SX, Merhi VA, Mclellan KC, Motta DG, Oliveira MR. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 12: 45-51, 2008
- 126- O'Leary DH, Polak J, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 340: 14-22, 1999
- 127- Odamaki M, Shibata T, Takita T, Kumagai H. Serum fetuin-a and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 68(6): 2915, 2005
- 128- Pachaly MA, Nascimento MM, Suliman ME, Hayashi SY, Riella MC, Manfro RC, Stenvinkel P, Lindholm B. Interleukin-6 is a better predictor of mortality as

- compared to C-reactive protein, homocysteine, pentosidine and advanced protein products in hemodialysis patients. *Blood Purif* 26(2): 204-10, 2008
- 129- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomised, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307-1320, 2002
- 130- Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, Bertini A, Spasini S, Perez-Garcia R, Rindi P, Palla R, Tetta C. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in dialytic patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1154-60, 2004
- 131- Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Valnas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1258-63, 2004
- 132- Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1684-1688, 2002
- 133- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 11): 28-31, 2002
- 134- Pecovnik-Balon B. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial* 9: 208-10, 2005

- 135- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid a protein. *Adv Immunol.* 34: 141-212, 1983
- 136- Perna AF, Luciano MG, Pulzella P, Satta E, Capasso R, Lombardi C, Ingrosso D, De Santo NG. Is homocysteine toxic in uremia? *Journal of Renal Nutrition* 18: 12-17, 2008
- 137- Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, Franz JK, Klein CL, Ladner UM. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis: effect of osteopontin on the release of collagenase 1 from articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 43: 1597-1605, 2000
- 138- Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 62: 2238-45, 2002
- 139- Porazko T, Kuzniar J, Kusztal M, Kuzniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, Klinger M. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 24: 589-96, 2009
- 140- Pornerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J* 34: 569-74, 1972.
- 141- Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 46: 856-62, 2005
- 142- Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1400-407, 1998

- 143- Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87: 1055-62, 2000
- 144- Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: Role of matrix Gla protein. *Nephrology* 11: 455-61, 2006
- 145- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39: 695-701, 2002
- 146- Rao M, Guo D, Perianagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJG, Balakrishnan VS, and HEMO Study Group. Plasma Interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: 324-333, 2005
- 147- Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 16: 2920-2930, 2005
- 148- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Villa-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2037-40, 1998
- 149- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973-979, 1997
- 150- Riella MC. Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int* 57: 1211-32, 2000

- 151- Rivet J, Lebbe C, Urena P, Cordoliani F, Martinez F, Baglin AC, Aubert P, Aractingi S, Ronco P, Fournier P, Janin A. Cutaneous calcification in patients with end-stage renal disease. *Arch Dermatol.* 142: 900-906, 2006
- 152- Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999
- 153- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification of the left ventricle in M-mode echocardiography: results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 1072-83, 1978.
- 154- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 35: 117-131, 2000
- 155- Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-a is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112: 357-366, 2003
- 156- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reicnek N, Sann D, Schnittger I. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiographic Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-67, 1989
- 157- Schlieper G, Brandenburg V, Djuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Westenfeld R, Dimkovic N, Ketteler M, Floege J. Is there a correlation between C-reactive protein and calcification inhibitors with cardiovascular parameters and risk factors in hemodialysis patients? *Dtsch Med Wochenschr* 132: 1820-4, 2007

- 158- Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure. *Kidney Int* 73: 989-91, 2008
- 159- Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bultmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: Friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 104: 3231-2, 2004
- 160- Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, Pollak CD, Hott M, Chen L, Martinet B, Carpentier A. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C. R. Acad Sci Paris* 320; 49-57, 1997
- 161- Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition-need for strict control of risk factors. *Internal Medicine* 44: 179-87, 2005
- 162- Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, Shinohara K, Kimoto E, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008, May 1. Epub ahead of print
- 163- Spicer SS, Lewis SE, Tashian RE, Schulte BA. Mice carrying a car-2 null allele lack carbonic anhydrase II immunohistochemically and show vascular calcification. *Am J of Pathology* 134: 947-54, 1989
- 164- Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 161: 2035-2046, 2002
- 165- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre P. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999
- 166- 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* 15;7: 953-60, 2000
- 167- Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *NDT* 16 (Suppl 7):36-40, 2001
- 168- Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patients. *Blood Purif* 19: 53-61, 2001
- 169- Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Seminars in Dialysis* 15: 329-337, 2002
- 170- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson JR, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Gröndt M. IL-10, IL-6 and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia-The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 67: 1216-33, 2005
- 171- Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? *Blood Purif* 23: 72-78, 2005
- 172- Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Jégstrand T, Heimbürger O, Helmes C, Schalling M, Nordfors L. Low fetuin-a levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 67: 2383-92, 2005
- 173- Suliman ME, Barany P, Kalantar-Zadeh K, Lindholm B, Stenvinkel P. Homocysteine in uremia-a puzzling and onflicting story. *Nephrol Dial Transplant* 20: 16-21, 2005
- 174- Szweras M, Liu D, Partridge EA, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, Jahnen-Dechent W, Tenenbaum HC, Swallow CJ, Grynpas MD, Dennis JW. α 2-HS glycoprotein/fetuin-a transforming growth factor β /bone morphogenetic protein

- antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *J Biol Chem* 277: 19991-19997, 2002
- 175- Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazıcı HU, Cengel A. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 197: 159-63, 2008
- 176- Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet* 363: 557-59, 2004
- 177- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: 686-96, 2004
- 178- Vlieghhart R, Hollander M, Breteler MM, Van der Kuip DA, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 33: 462-465, 2002
- 179- Vlieghhart R, Oudkerk M, Song B, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 23: 1596-1603, 2002
- 180- Wang AYM, Woo J, Kei Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SL, Li PK, Sanderson JE. Association of serum fetuin-a with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transp* 20: 1676-85, 2005
- 181- Wang AYM, Hoo SY, Liu EK, Chan IH, Ho S, Sanderson JE, Lam CW. Differential associations of traditional and non-traditional risk factors with carotid

- intima-media thickening and plague in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 27: 458-65, 2007
- 182- Wang AY. The John F. Maher Award Recipient Lecture 2006. The “heart” of peritoneal dialysis: residual renal function. *Perit Dial Int* 27: 116-24, 2007
- 183- Wanner C, Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 29-32, 2002
- 184- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005
- 185- Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 23: 1104-1112, 2004
- 186- Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and Fetuin-a deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 17: 124-128, 2007
- 187- Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget’s disease. *N Engl J Med* 347: 175-84, 2002
- 188- Worcester EM, Blumenthal SS, Beshensky AN, Lewand DL. The calcium oxalate crystal growth inhibitor protein produced by mouse kidney cortical cells in culture is osteopontin. *J Bone Miner Res* 7: 1029-36, 1992

- 189- Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomised trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 420-426, 2004
- 190- Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 60: 1106-13, 2001
- 191- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 469-76, 2000
- 192- Yu YM, Hou FF, Zhang X, Zhou H, Liu ZQ. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and microinflammation in chronic renal failure: their roles in atherogene. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 43: 292-5, 2004
- 193- Zager PG, Nikoloic J, Brown RH. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 561-9, 1998
- 194- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999
- 195- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 19(Suppl 5): 67-72, 2004
- 196- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. It is important to lower homocysteine in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 20: 530-33, 2007

- 197- Zumrutdal A, Demircan S, Seydaoğlu G, Singan M, Sezer S, Özdemir FN, Haberal M. Atherosclerosis in hemodialysis patients without significant comorbidities: Determinants of progression. *Nephrology* 11: 489-93, 2006