

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA İNSÜLİN
REZİSTANSI İLE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ (hs-CRP, IL-6, TNF-
alfa, LEPTİN, ADİPONEKTİN), MALNÜTRİSYON VE VOLÜM
DURUMUNU GÖSTEREN HOLTER-EKO PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Hülya BAHADIR ÇOLAK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT

Manisa, 2009

ÖNSÖZ

Nefroloji yan dal ihtisasım sürecince eğitimime çok büyük katkıda bulunan, zorlandığım her anda desteğini gördüğüm değerli bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT' a şükran ve minnetlerimi sunarım. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR' a teşekkür ederim. Ege Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalında benden desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali BAŞÇI, Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK, Prof. Dr. Ercan OK, Doç. Dr. Hüseyin TÖZ, Doç. Dr. Mehmet ÖZKAHYA, Doç. Dr. Soner DUMAN ve Doç. Dr. Gülay AŞÇI' ya çok teşekkür ederim.

Bu tezin yapılması sırasında fikirleri ile değerli katkılarda bulunan ve tezin her aşamasında fikir ve görüşlerinden yararlandığım sevgili hocam Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT' a çok teşekkür ederim. İhtisas sürem içerisinde benimle keyifli bir çalışma ortamını paylaşan tüm arkadaşlarıma, Ege Üniversitesi Nefroloji bilim dalında beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme; en büyük destekçim ve yol arkadaşım olan, eşim Dr. Tufan Çolak'a ve oğluma sonsuz şükran duygularıyla...

Hülya Bahadır Çolak

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Kronik böbrek yetmezliği	2
2. İnsülin direnci	4
2.A. İnsülin direnci tanımı	4
2.B. İnsülin direnci fizyopatolojisi	6
2.C. İnsülin direncinin hücresel düzeyde incelenmesi	8
3. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon	12
4. İnsülin Direnci ve Kronik böbrek yetmezliği	12
5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde malnutrisyon	15
6- Hemodiyaliz Hastalarındaki Hipertansiyon ve Volüm Kontrolünün Önemi	16
7- Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında beslenme Parametreleri	17
8- İnflamasyon Belirteçleri	19
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	26
V. TARTIŞMA	30
VI. ÖZET	34
VII. İNGİLİZCE ÖZET	35
IX. KISALTMALAR	36
X. KAYNAKLAR	37

I. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kronik böbrek yetmezlik'li (KBY) hastalar arasında morbidite ve mortalitenin esas nedenidir (1). İnsulin direnci, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogenezine katkıda bulunur (2). KBY, hiperinsulinemi ile ilişkilendirilen bir insülin direnci durumudur (3,4). Hipertansiyon ile insülin direnci arasında ciddi bir ilişki mevcuttur (5). Bu nedenle hipertansif böbrek hastalığına sahip hastalar arasında kardiyovasküler hastalıkların artan riski insülin direnci ile korele olduğu bulunmuştur (6). Pro-inflamatuar sitokinlerin [high sensitive CRP(hs-CRP), IL-6, TNF- alfa] artan serum seviyelerinin KBY'li hastalarda artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

Bir endokrin organ olarak yağ dokusuna büyüyen bir ilgi vardır. Leptin-Adiponektin (ADPN), insülin ve glukoz metabolizması ile ilişkilidir (9). Adipositler kardiyovasküler sistemin yapısal bütünlüğü kadar fonksiyonlarını da etkileyen, biyolojik açıdan aktif moleküllerin çoğunu sekrete eder. Yağ hücrelerinden sentezlenen sitokinler TNF- alfa gibi insülin direnci ve aterosklerotik komplikasyonlarda rol alır (10). Leptin ve ADPN seviyeleri KBY de belirgin yüksektir (11).

Çalışmamızın amacı kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında artmış insülin direnci ile, bu hastaların volüm statüsünü temsil ettikleri bilinen vena-kava kollaps indeksleri (VKİ) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) başta olmak üzere ekokardiyografik parametreler, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (KB) izlem parametreleri, malnütrisyon arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde bu alanda yapılan benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1-KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

KBY'i, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen, nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir (35). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. KBY, NKFK/DOQI klavuzuna göre üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya GFH'nın 60 ml/dk değerinin altında olması olarak tanımlanır. Böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri olan kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmalarının varlığı olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Son dönem böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azoteminin bir sonucu olarak oluşur (35).

Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır. KBY'nin evreleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Evreleme klinik tanı ve tedavinin planlanmasında yardımcı olmaktadır. İlk olarak GFH normal sınırlarda bile olsa KBY riskini arttıran faktörlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Ailede kalıtsal böbrek hastalığının olması, hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalık, ileri yaş, böbrek hasarının geçerli kanıtlarının olması risk faktörleri arasında sayılabilir.

Tablo -1. KBY evreleri

Evre	Tanım	GFR
0	Artmış risk	> 90
1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	90
2	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

KBY'nin altta yatan etiyolojiye bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel olarak en sık nedenler diyabet, hipertansiyon ve glomerülofritlerdir. KBY'nin Amerika Birleşik Devletlerindeki en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın az gelişmiş ülkelerin çoğunda glomerülofritler ve pyelonefrit/intertisiyel nefritler, KBY'nin en önemli nedenleridir. Ülkemizde ise son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda Türk Nefroloji Derneğinin 2004 yılında hazırladığı raporda, KBY'li olguların %18'inde etyolojinin belirsiz olduğu, önde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla diyabetik nefropati, hipertansiyon, kronik glomerülofritler ve kronik pyelonefrit/intertisiyel nefritin bulunduğu saptanmıştır. KBY'nin ülkemizdeki nedenleri Tablo-2'de özetlenmiştir (36).

Tablo-2. Türkiye’de kronik böbrek yetmezliğinin nedenleri ve dağılımı

Hastalık	Hastalık yüzdesi (%)
Diyabet	23.1
Hipertansiyon	19.8
Kronik glomerülonefrit	16.3
Ürolojik hastalıklar	5.7
Polikistik böbrek hastalığı	5.3
Kronik intertisyel nefrit	4.9
Diğer nedenler	6.6
Etyolojisi bilinmeyen	18.3

2-İNSÜLİN DİRENCİ

2.A- İNSÜLİN DİRENCİ TANIMI

İnsülin direnci endojen (nativ) ve/veya ekzojen insülin etkisinin azalması olarak tanımlanır. Bir diğer ifadeyle belirli dozda insülin ile beklenenin altında cevap alınması halidir (104). Benzer şekilde in vivo ortamda, plazma insülin düzeyi belirli bir kan şekeri düzeyine göre, bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemsi) ise, insülin direncinden söz edilir (105). Metabolik açıdan insülin direnci, insülin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin veya insüline karşı hücre düzeyinde normalde olması beklenen duyarlılığın azalması olarak da tanımlanabilir (106).

İnsülin direncinin sınıflamasına bakacak olursak, klinikte sık görülen hafif-orta derecedeki insülin direnci sonuçları: Bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve aterosklerozdur (tablo-3) (107). İnsüline cevabın ileri dercede azaldığı durum, aşırı insülin direnci olarak tanımlanır. Klinik olarak lipoatrofi, anovulasyon, akantozis nigrikans ve overyal tekal hiperandrojenizmle kendini belli eder (tablo-4) (108).

Tablo-3. Hafif-orta dercedeki ve normal fenotipteki insülin direnci sendromlarının klinik sınıflaması

I) Primer

- 1) İnsüline bağımlı olmayan tip 2 DM
- 2) Obezite
- 3) Polikistik Over Sendromu
- 4) Hipertansiyon
- 5) Metabolik Sendrom
- 6) Beta hücresinin anormal insülin sekresyonu (Proinsülin-insülin inkomplet konversiyonu)
- 7) İnsülin reseptör ve postreseptör düzeyindeki bilinmeyen defektler

II) Sekonder

- 1) Kalp yetmezliği
- 2) Böbrek yetmezliği
- 3) Siroz
- 4) Otoimmün insülin direnci
- 5) Tip 1 diabetes mellitus
- 6) Tip 2 diabetes mellitus
- 7) Fizyolojik durumlar (Puberte, gebelik, yaşlılık)
- 8) Endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali, feokromastoma, tirotoksikoz)
- 9) İnsülin non-hormonal antagonistlerinin artışı (TNF- α), serbest yağ asitleri, anti insülin antikor (Ab), antireseptör Ab, amilin, leptin, rezistin
- 10) Diğerleri (sepsis, asidoz, üremi)

Tablo-4. Aşırı insülin direnci sendromlarının sınıflaması

I) Kalıtsal

- 1) Tip A sendromu ve varyantları
- 2) Leprechaunism

- 3) Rabson-Mendenhall sendromu
- 4) Lipodistrofi
 - a. Yaygın lipodistrofi (Berardinelli-Seip; otozomal resesif)
 - b. Kısmi Lipodistrofi
 - b.1. Yüzü tutmatan (Kobberling-Dunnigan sendromu)
 - b.2. Mandibulo akral displazi

II) Kazanılmış

- 1) Lipodistrofiler
- 2) Yaygın distrofi (Lawrence sendromu)
- 3) Yaygın ve diensefalik tümörler ile ilişkili olanlar
- 4) Sefalotorasik lipodistrofi (C3 nefritik faktör ile ilişkili)
- 5) İmmünolojik (insülin reseptör antikoru)
 - a. Tip B sendromu
 - b. Ataxi-telenjektazi (IgG antikoru)

2.B. İNSÜLİN DİRENCİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

1- Genetik Faktörler

Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli glikojen sentaz geni mutasyonudur. Groop ve arkadaşları (112), tip 2 diyabetik hastalarda, 19'uncu kromozomundaki glikojen sentaz genine ait iki polimorfik allel'in bulunduğunu, bunlardan A2 allel'lerini taşıyan bireylerin tip 2 diyabete yatkınlık açısından genetik yüklü olduğunu ve bu kişilerde glikojen sentezinin bozulduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar, diyabetik hastaların bu allel'i taşıyan sağlıklı akrabalarında, arteriyel hipertansiyonun daha sık görüldüğünü belirtmektedirler.

İnsülin reseptör genine ait mutasyonların, insülin direnci vakalarında önemli bir yerinin olmadığı ve sınırlı sayıda hastada bu gene ait allelerden birinde nokta mutasyonu bulunduğu bildirilmiştir (113).

Glukoz taşıyıcı molekülleri ifade eden genlerin mutasyonuna bağlı, konstitüsyonel insülin direnci vakaları oldukça nadirdir (114).

İnsülin reseptörü cDNA tarafından kodlanır. Beş kb uzunluğundadır ve 19p 13.2. kromozom lokalizasyonundadır. Aşırı insülin direnci sendromlu

olgularında, farklı insülin reseptör mutasyonları gösterilmiştir (113,115). Bu mutasyonlar; insülin reseptör sentez bozuklukları, reseptörün plazma membranına transferinde olan bozukluklar, insülin bağlanması sonrasında otofosforilizasyon ve reseptör sinyal ileti defektleri şeklindedir. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1), insülinin reseptöre bağlanması sonrasında, yapısındaki tirozin rezidülerini fosforilasyona uğratmak yoluyla, sinyal iletimde görevli olan ve 180 kd uzunluğunda sinyal ileti proteindir. Bugüne kadar insanlarda yapılan çalışmalar, yapısında nokta mutasyon saptanmamış olup, insülin direncini de açıklayamamaktadır (116). Buna karşın, reseptör kinaz enziminin fonksiyonunu inhibe ederek veya uyarıları reversibl olarak bloke ederek değiştiren, insülin düzeyi, katekolaminler ve protein kinaz C gibi değişik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Faktörler içinde, protein kinaz C bir serin kinazı olup, insülin reseptör kinazı reversibl olarak baskılamakta ve bu baskılama hiperglisemi ile artmaktadır. Kinaz aktivitesinin modüle eden diğer faktörler arasında forboester'ler, hiperglisemi, tiroid hormonları, G proteinleri, lipidler, glukozilleşme, adenozin ve polilizin sayılmaktadır.

2-Çevresel faktörler

Fetal devrede (annenin yetersiz beslenmesi, plasental geçişte azalma veya fetal metabolik anormallikler), hayatın ilk dönemlerindeki malnutrisyonlu olguların, hayatın ilerleyen devrelerinde beslenme özelliklerine bağlı olarak (yüksek kalorili beslenme) ve fiziksel aktivitede azalmaya bağlı olarak, kilolarında artış olduğunda insülin rezistansı gelişmesinde predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir (118).

3-Metabolik Bozukluklar

Genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra, hastalığın ileri dönemlerinde metabolik bozukluklardan kaynaklanan glukoz toksisitesi ve lipotoksisite gibi patolojilerin olaya katılması ile insülinin etki ve uyarı zincirinde aksamalar oluşur.

Metabolik bozukluklardan kaynaklanan defektler arasında en iyi bilineni, alfa-alt ünitesinin down regülasyonudur. Kinaz defektleri yağ, çizgili kas ve karaciğer hücrelerinde tanımlanmıştır. Bunlar modülatör etkiler olup, daha

öncede belirtildiği gibi, yüksek glukoz düzeylerinin protein kinaz C'yi uyarması sonucu oluşur. İntrasellüler efektör sistemin etkilenmesi ise yağ ve çizgili kas hücrelerinde glukoz taşıyıcılarının yetersizliği şeklinde kendini göstermektedir (117).

2.C. İNSÜLİN DİRENCİNİN HÜCRESEL DÜZEYDE İNCELENMESİ

1.Preresptör Düzeyinde İnsülin Direnci

a-Anormal Beta Hücre Salgı Ürünleri

İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca, proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülinin-insüline dönüşümü tam olmaz. Sonuçta, endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak insülin direnci gelişir.

b-Dolaşımdaki İnsülin Antagonistleri

Başlıca dolaşımda bulunan insülin antagonistleri: Kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistlerin yanı sıra, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikoları, insülin reseptör antikoları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir. Son yıllarda kabul edilen diğer insülin antagonistleri ise, TNF- α , leptin, amilin, adiponektin ve rezistin'dir.

TNF- α : Lenfoid hücre, yağ hücresi ve iskelet kasında yapılan bir sitokindir. Obezite ile dolaşımda artar. İnsülin sinyalinde ve GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak insülin direncine neden olmaktadır (119).

Leptin: Ob gen ürünü olarak bilinmektedir. Mevcut bilgiler, leptinin adipoz doku kitlesinin sabitliğinin sürdürmek için, negatif feed back loopunda afferent bir sinyal olduğunu göstermiştir. Leptin adipozitlerde (beyaz yağ dokusunda) sentezlenir ve salgılanır. Leptinde artış negatif

enerji balansına (enerji harcanması> yiyecek alımı), leptinde azalma ise pozitif enerji balansına (yiyecek alımı>enerji harcanması) neden olur. Sonuç olarak, obezite ve insülin direncine neden olmaktadır (120).

Rezistin: Preadipositlerden salgılanan büyük bir polipeptidir. Çalışmalarda insülin rezistansını arttırdığı gösterilmiştir (121).

Adiponektin: Yağ dokusuna özgü ve yağ dokudan sekrete edilen bir proteindir. Obezite ve insülin direncinde düzeyi azalır. Karaciğerde, insülin etkisini artırır ve karaciğer glukoz yapımını azaltır, iskelet kasında trigliserid düzeyini azaltır ve söz konusu etkisi nedeniyle antiaterojenik kabul edilmektedir (122).

Amilin: Pankreas beta hücrelerinde bulunan bir proteindir. Pankreas adacık amiloid depolarının büyük kısmını oluşturur. Obezlerde dolaşımda amilin düzeyinin artmış olması, reseptör öncesi ve reseptör düzeyinde insülin direncinden sorumlu olduğu düşüncesini doğurmaktadır. İdrarla atılan bir ürün olduğundan, diyabetik nefropatili ve kronik böbrek yetmezlikli olgularda idrar yolu ile atılımının azalması sonucunda insülin direnci oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca amilin, karaciğerde fosforilaz enzim aktivitesini artırarak, glikojenoliz ve glikoneogenez yol açmaktadır. Kaslarda ise, glikojen sentetaz enzimini inhibe ederek, glikojen sentezini azaltarak insüline antagonist etki göstermektedir (123).

c-İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

Üç farklı bozukluk sorumlu tutulmaktadır.

- 1-Hedef dokulara yetersiz kan akımı olması (kapiller dansite azalması)
- 2-Hedef dokuların fonksiyonel kan gereksiniminin sağlanamaması
- 3-İnsülinin endotel hücrelere transportunda bozukluk

2. Reseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

İnsülin etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir.İnsülin reseptörü tek bir cDNA tarafından kodlanır ve beş kb uzunluğundadır ve 19p 13.2. kromozom lokalizasyonunda bulunur.

Birbirlerine disülfid bağı ile bağı alfa ve beta olmak üzere iki subüniteden oluşur. Yüzotuz bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi hücre dışında lokalize olup, insülini bağlar. Doksan bin dalton ağırlıklı olan beta subünitesi, sitoplazmada yerleşmiş olup, insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında aktive olarak kendisini otofosforilize eder.

Reseptör düzeyindeki insülin direnci, insülinin bağlanma defekti olup, bu patolojiden iki bozukluk sorumlu tutulmaktadır (124).

- 1) Reseptör sayısının azalması.
- 2) Reseptör mutasyonları.

3. Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci

Postreseptör düzeyindeki insülin direncinin açıklanmasında öncelikle insülin reseptör sinyal ileti sisteminin anlaşılması yerinde olacaktır.

İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra, beta subünit tirozin kinazı aktive eder. İnsülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonu, insülinin metabolik ve büyümeyi uyarıcı etkileri için esastır. Bunu takiben, insülin sinyal ileti sistemindeki basamaklarda bir dizi spesifik intrasellüler proteinlerin fosforilasyonu ve diğer intrasellüler sinyal proteinleri ile protein-protein interaksyonu oluşmaktadır. Bu intrasellüler sinyal ileti ilk başlangıç basamağında, 185-kDa protein olan ve insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) olarak isimlendirilen bir protein fosforilasyonudur. İnsan IRS-1 geni kromozom 2q 36-37 de lokalizedir. IRS-1'in tirozin rezidüsü insüline yanıt olarak fosforilasyona uğrar. Mutant hücrelerde eğer IRS-1 tirozin fosforilasyonu ortadan kaldırılırsa, insülin ile uyarılan glikojen sentezi ve DNA sentezi önemli derecede bozulur. IRS-1 tirozin fosforile moleküllerinin etkileşimi ile fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3K) aktive olur. Bu da PI fosforilasyonunu katalize eder. Oluşan PI-4-fosfat ve PI-4,5 difosfat glukozun transportunun stimülasyonunu sağlayarak glukoz transportörlerini (GLUT-4) aktive ederek glukozun hücre içine girişini sağlar. PI-3 kinaz inhibitörleri glukozun transportunu bozar (125).

IRS-1'in diğerk bölgelerinde fosforilasyona uğramasında (Grb-2, Syp ve Shc gibi) mitojen activated protein (MAP) arasında bağlantı kurulduğu varsayılmaktadır. MAP önemli transkripsiyon faktörlerinin jenerasyonunda rol almaktadır ve mitojenik aktivasyonu ile proliferasyona neden olmaktadır. Bugün için IRS-1 fosforilasyonunun hangi mekanizmalar ile glikojen sentaz aktivasyonuna neden olduğu bilinmemektedir. Protein fosfotaz-1 (PP-1) glikojen metabolizmasının ana düzenleyicisidir. İskelet kasında PP-1 spesifik glikojen bağlayan regülatör subünit ile beraber "glikojen sentazın" defosforilasyonuna (aktivasyon) neden olur ve glikojen sentezi gerçekleşir. PP-1 aynı şekilde glikojen fosforilazı defosforile (inaktive) ederek glikojenolizi baskılar. Son zamanlarda, insülin reseptör tirozin kinazın aktivasyonu ile PP-1 stimülasyonu arasındaki bağlantı anlaşılmıştır. MAP kinazın insülin reseptörü ve glikojen sentezi arasında bağlantı kurulduğuna inanılmaktadır. IRS-1'in diğerk domainlerinin fosforilasyonu insülin reseptör kinaz aktivasyonu dışındaki ara yolları da aktive etmektedir. Sonuç olarak, IRS-1'in fosforilasyonu insülin sinyal transportuna ek olarak hücre içi glukoz alınımında ve metabolizmasında önemli bir görevi olduğu söylenebilir (126,127).

Son yıllarda yapılan çalışmalar (126,127) insülin direnci oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Postreseptör düzeyindeki defektler;

- 1-İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
- 2-İnsülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler
- 3-Glukoz transportunda azalma
- 4-Glukoz fosforilasyonunda azalma
- 5-Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
- 6-Glikolizis/glukoz oksidasyonunda defektler, olmak üzere altı grupta toplanabilir.

3-İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERTANSİYON

Hiperinsulinemi kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle ateroskelorozdan ayrı olarak hiperinsulinemi ile hipertansiyon arasında sıkı bir birliktelik gösterilmiştir. Yüksek kan basıncı obez ve diyabetiklerde yaygındır. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Birçok çalışma göstermiştir ki esansiyel hipertansiyonda insülin direnci vardır (109,110,111). Tablo-5'de hipertansiyonda insülin direncinin mekanizmaları belirtilmiştir.

Tablo-5. Hipertansiyonda insülin direncinin mekanizması (110)

İskelet kası yoluyla azalan nonoksidatif glukoz metabolizması

1-Postinsülin reseptör defekti

PI-3K yolu boyunca azalan sinyaller

Plazma membranında GLUT-4 mobilizasyonda azalma

İnsülin aracılı glukoz transportunda azalma

Glikojen sentez aktivitesinde azalma

Reaktif oksijen radikallerinin artması

2-İskelet kas liflerinin tipinde değişme

Adipoz dokunun artması

Azalan insülin duyarlılığı ile iskelet kas liflerinin kasılmasında yavaşlama

3-İnsülin ve glukozun yavaşlayan atılımı ile iskelet kas kan akımında yavaşlama

Nitrik oksitin azalan üretimi

Vasküler fonksiyonun azalması

Vasküler hipertrofi

Artmış vazokonstrüksiyon

4- İNSÜLİN DİRENCİ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

İnsülin direncinin böbrek yetmezliğinde mevcut olduğu gösterilmiştir (128). Non-diyabetik üremik hastalarda glomerüler filtrasyon hızının 50

ml/dk altına inmesi ile insülin direncinin başladığı bilinmektedir (129). İnsülin direnci, oksidatif stres ve endotelial hasar ile beraber KBY hastalarında kardiyovasküler olaylar için geleneksel olmayan bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklar KBY'li hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek oranını açıklar (130). Üremik hastalarda insülin direncinin gelişimi ve progresyonu için spesifik, non-spesifik ve indirekt sorumlu faktörler mevcuttur (tablo-6) (131).

Tablo-6. Kronik böbrek hastalarında insülin direnci ile ilişkilendirilen sorumlu faktörler

Spesifik faktörler

Nitrojen bileşiklerinin birikimi (ürik asid, psödoüridin, N-karbomil-L aspargin) ^(132,133)

Farklı peptidlerin ve proteinlerin karbomilasyonu

İnsülinin karbomilasyon ile inaktivasyonu ⁽¹³⁴⁾

Non-spesifik faktörler

Serbest yağ asidlerinin birikimi

Adipositokinlerin (Leptin, resistin, adiponektin) ve sitokinlerin (TNF-alfa, IL-6) değişken dengesi

İndirekt faktörler

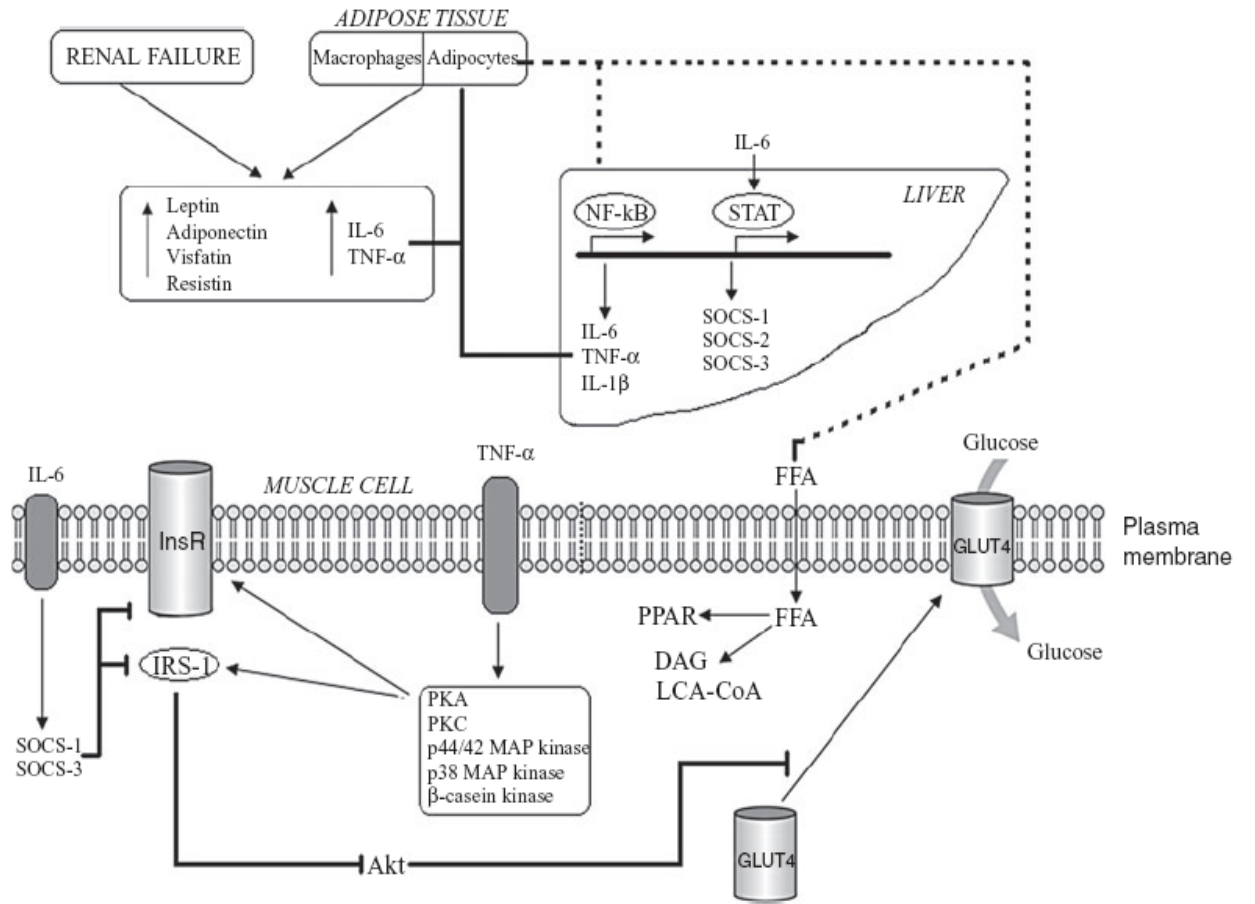
Anemi için eritropoetin tedavisinin verilmesi ⁽¹³⁵⁾

Sekonder hiperparatiroidizm

Değişken kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol) homeostazisi nedeniyle yüksek kalsiyumun pankreatik β hücreleri içine girmesi ⁽¹³⁶⁾

Böbrek yetmezliği ve yağ dokusu adipokinler ve adipositokinlerin artan plazma seviyelerine yol açar. TNF-alfa, yağ dokusunda lipolizis ile serbest yağ asidlerinin (FFA) üretimine yol açar. FFA'leri, artan karaciğer pro-inflamatuvar sitokin üretimi nükleer faktör kB (NF-kB) transkripsiyon faktörünün karaciğerde aktivasyonunu indükler. Bu kötü döngü pro-inflamatuvar sitokin sentezinin devamlılığını sağlar. Kas hücrelerinde FFA'leri peroksizim proliferatör-aktive eden reseptör (PPAR), diaçilgliserol

(DAG) üretimi ve uzun zincirli açıl-CoA (LCA-CoA) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bunlar protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna ve insülin reseptör substratının (IRS-1/2) defosforilasyonuna yol açacaktır. Kas hücrelerinde TNF-alfa, insülin reseptörünün (IRS) ve serin/tronin rezidülerinde IRS-1'in fosforilasyonu için bir seri kinaz yanıtını aktive eder. IRS-1 fonksiyonunun inhibisyonu, sitozol glukoz transportör 4 (GLUT 4)'ün sekestrasyonuna yol açan aksı bloke eder. IL-6, Janus kinaz /sinyal transdüsör ve aktivatör (Jak/STAT) transkripsiyonu boyunca sinyal sitokin (SOCS) proteinlerinin farklı supressörlerini indüklemektedir. SOCS, IRS-1/2 gibi insülin reseptörlerini baskılar (şekil-1)(128).



Şekil-1: Üremiklerde adipokinler ve insülin direnci

Üremik hastalarda inflamasyonun gelişmesine ve progresyonuna katkıda bulunan önemli inflamatuvar mediatörler mevcuttur (IL-6, IL-1 β , TNF-alfa) (137). Adipoz dokudan sekrete olan farklı moleküllerin disregülasyonu, üremi ile işkili insülin direncinin gelişiminde major rol oynamaktadır. Ancak insülin direnci ve adipoz dokudan salınan farklı ürünler arasındaki bağlantı tam anlaşılmamıştır. Bu ilişkinin net ortaya konabilmesi için başka çalışmalara gereksinim vardır (128).

5- KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE MALNUTRİSYON

Protein enerji malnutrisyonu (PEM), klasik olarak yetersiz besin alımına bağlı olarak ortaya çıkan zayıf beslenme durumu olarak tanımlanır (66). Protein-enerji malnutrisyonu diyaliz hastalarında özellikle son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan, hastalığın mortalite ve morbiditesini önemli oranda etkileyen bir klinik durumdur (67,68). Beslenme durumunun HD hasta popülasyonunda yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konulmuştur (69-71).

Hemodiyalize giren 12000 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde hastaların %25'nin serum albumin düzeyinin 3.7 g/dl'den düşük olduğu saptanmıştır (72). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenmeyi etkileyen başlıca faktörler içinde; metabolik asidoz, yetersiz diyaliz, diyaliz işlemi sırasında olan kayıplar, biyoyumsuzluk, hormonal değişiklikler (insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm) ve anemi sayılmaktadır (73-75). Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hormonal değişikliklerin de malnutrisyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. En çok üstünde durulan değişiklikler; insülin direnci, artmış glukagon konsantrasyonu ve sekonder hiperparatiroidir. Dokularda gelişen post reseptör defekti karşımıza insüline karşı yantısızlık ve glukoz intoleransı olarak çıkmaktadır. Hiperparatiroidinin de pankreas hücrelerinden insülin salınımını engelleyebileceği öne sürülmektedir (76).

Diyaliz hastalarında ise “yetersiz beslenme” kardiyovasküler olaylar için en yaygın risk faktörlerinden birisidir (77,78). Bu konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri ile diyaliz hastalarının klinik sonuçları arasındaki ters ve paradoksik ilişki, “reverse epidemiyoloji” (79-81) olarak bilinmektedir. Diyaliz hastalarındaki bu reverse epidemiyoloji fenomeninin altında yatan esas faktörün PEM ve inflamasyon -bağımsız olarak tek başına veya kombine olarak malnutrisyon inflamasyon kompleks sendrom [MICS (82,83)] veya [MIA (84)] şeklinde- olduğu belirtilmektedir (80).

6- HEMODİYALİZ HASTALARINDAKİ HİPERTANSİYON VE VOLÜM KONTROLÜNÜN ÖNEMİ

Hipertansiyon kronik hemodiyaliz hastalarında görülen en önemli problemlerden birisidir. Bu popülasyonda ölümlerin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve hipertansiyon kardiyovasküler olaylar için anlamlı bir risk faktörüdür (62). Kronik hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun etyolojisinin anlaşılması, tedavinin optimize edilmesi ve hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için kritik bir öneme sahiptir. Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi multifaktoriyel olduğu halde, majör risk faktörlerinden ikisi, artmış ekstrasellüler volüm ve sodyum alımıdır. Sodyum yüklenmesi ekstrasellüler volüm artışına sebep olarak kan basıncında artışa yol açar, kardiyak outputta geçici olarak artışa sebep olur ve total periferik direnç artışına yol açar. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da hipertansif olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Ekstrasellüler volümün ve diyetdeki tuz alımının agresif bir şekilde kontrol edilmesi kronik hemodiyaliz hastalarında kan basıncını normalize edebilir ve hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu morbiditeyi azaltabilir.

Hemodiyalize giren hastaların en yaygın özelliklerinden bir tanesi hipertansif olmalarıdır. Hipertansiyonun, artmış mortalite ve morbidite için

bağımsız bir risk faktörü olduğu gerçeği bilindiği halde (63) kontrolsüz hipertansiyonu olan hemodiyaliz hastalarının büyük çoğunluğu maksimal medikal antihipertansif tedavi almamaktadır (64).

Ek olarak, kan basıncının gece-gündüz ritmi renal yetmezliği olan hastaların bir çoğunda kaybolmuştur. Bu nedenle normal kişilerde görülen gece boyunca kan basıncındaki %15-20'lik düşüş bu hasta grubunda gözlenmez. Buna non-dipper denir. Bu durumda olguların yüksek kan basıncı seviyelerine 24 saat süresince maruz kalmaları ve daha fazla end-organ hasarına uğramaları olasıdır. Bu durum antihipertansif ajanlarla düzeltilemez. Fakat volüm kontrolü çok iyi yapılmış hasta gruplarında non-dipper oranı daha az olmaktadır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sodyum kısıtlamasının non-dipper hastalarda sirkadiyen ritmi düzelttiği gösterilmiştir (65).

Sonuç olarak, hipertansiyonun kontrol altına alınması hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmak yolundaki en önemli basamaktır. HD hastalarının sadece çok az bir kısmı yeterli kan basıncı kontrolüne sahiptir; bunun bir sebebi de hipertansiyonun patofizyolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve az anlaşılmiş olmasından kaynaklanmaktadır.

7- SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA BESLENME PARAMETRELERİ

SDBY hastalarında beslenme durumunun tespit edilmesi gerçekten de oldukça kritiktir, çünkü beslenme durumunun kesin ölçütleri ile klinik sonuçlar arasında yakından ilişki vardır. SDBY hastalarında bu tespitin yapılmasında biyokimyasal tetkikler ve antropometrik indekslerin yanı sıra DEXA ve biyoimpedansmetre gibi daha sofistike testler de kullanılmaktadır.

Yapılan pek çok çalışma "serum albumin" düzeyinin beslenme durumunun kullanışlı bir indikatörü olduğunu göstermektedir (37-42). Beslenme durumundaki bozulmanın serum albumin seviyesindeki

düşüklükle paralel seyrettiğine inanılmaktadır (37-40). “Hipoalbuminemi”, aynı zamanda SDBY hastalarında mortalite açısından güçlü bir prediktördür (43). Mevcut biyokimyasal parametreler arasında özellikle albumin düşüklüğünün, ölümün en önemli prediktörü olarak ortaya çıkışı pek çok sayıda yaşam ve multi-variete analizlerle gösterilmiştir (44-49). Ancak serum albumini negatif bir akut faz reaktanıdır (50) ve dolayısıyla serum albumin düzeyinin düşük değerleri zayıf beslenme durumunun göstergesi olabileceği gibi, inflamasyonun da bir işareti olarak da ortaya çıkabilir (51,52). Bunun için bazı yazarlar hipoalbumineminin üremik malnutrisyon için nonspesifik bir marker olduğunu ve bundan dolayı beslenme durumunun değerlendirilmesinde tek başına yeterli olamayacağını vurgulamaktadır (50).

Serum albumin düzeyine ek olarak “serum prealbumin” ve “serum transferrin” düzeyi de SDBY hastalarının nutrisyonel durumunun biyokimyasal olarak belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu markerlerin nutrisyonel değişikliklere daha erken yanıt verdiği ve sonuçların daha kesin olduğu bilinmekteyse de her iki belirtecin de tıpkı albumin gibi inflamatuvar durumdan etkilenme olasılığı mevcuttur. Bunun yanı sıra prealbuminin böbrek tarafından atılması ve transferin düzeyinin demir metabolizması ile yakından ilişkili olması nedeniyle SDBY hastalarında genellikle albumin klinik olarak daha kullanışlı bir ölçüt olarak gösterilmektedir (53-55).

SDBY hastalarının beslenme durumunun tespitinde vücuttaki protein depolarının ölçülmesi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında antropometrik ölçütler, DEXA ile vücut kitlesinin yağsız et oranının ölçümü ve biyoelektriksel impedans analizi gibi klinik kullanılabilirliği yüksek olan tetkiklerin yanı sıra total vücut nitrojeni gibi bugün için daha sofistike teknikler de vardır.

“Subjective Global Assesment”; üremik malnutrisyon için klinik bir skora sistemi: Subjective Global Assesment (SGA) günümüzde pek çok nefroloji topluluğu tarafından üremik malnutrisyonun değerlendirilmesi esnasında dikkate alınması önerilen bir klinik skora sistemidir (56). Bu

skorlama sistemi bireyin kilo değişiklikleri, gıda alımı, gastrointestinal semptomları ve fonksiyonel kapasitesinin hesaplanmasını içeren tamamıyla klinik bir inceleme yöntemidir. Temeli hastadan alınan anamnez ve fizik muayenedir. SGA aslında orijinal olarak gastrointestinal cerrahiye giren hastalarda zayıf beslenme durumunu identifiye etmek için geliştirilmiş bir klinik yöntemdir (57); fakat sonraları kronik hastalara ve SDBY olan hastalara modifiye edilmiştir (58). SGA, HD ve periton diyalizi (PD) hastalarında malnutrisyonun prevalansını ölçmek için kullanıldığı gibi (59,60). Kanada-ABD periton diyalizi çalışma grubu raporlarında, PD hastalarında anormal olarak yüksek saptanan SGA skorunun artmış mortalitenin prediktörü olarak da kabul edilmiştir (61).

8- İnflamasyon Belirteçleri

1-TNF-alfa: TNF'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF-alfa; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF-beta ise başlıca T lenfositlerden salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF-alfa gibi etkiler gösterir (85). Kronik volüm yükü durumunda ventrikül hipertrofisi, yeniden şekillenme (remodelling) ve tedricen ventrikül dilatasyonu meydana gelir. Bu sürecin fizyopatolojik açıklamasında değişik fikirler ileri sürülmekle birlikte, kronik volüm yükünün matriks metaloproteinazlarda (MMP) artışa neden olduğu, bunun da miyokardiyal ekstrasellüler matriksde yıkıma yol açtığı ifade edilmekte ve ayrıca MMP' nin, pro-TNF' yi de aktive ettiği ileri sürülmektedir (86). Bu şekilde hem dolaşan hem de lokal miyokardiyal TNF-alfa seviyelerinin kalp yetmezliğinde yükseldiği düşünülmektedir

2-IL-6: Çok sayıda interlökin saptanmış ve bunlara 1'den 16'ya kadar numara verilmiştir. Daha önce de ifade edildiği gibi, bazıları inflamasyonu arttırırken bazılarının ise inflamasyonu baskılayıcı etkileri vardır. İnflamasyon, ateş ve karaciğerden akut faz reaktanların sentezinin yanı

sıra TNF-alfa'nın fonksiyonunu arttırır. İnterlökin-6 ise IL-1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir (87,88).

Yapılan bir çalışmada, IL-6'nın KY'de hem kötü prognostik faktör hem de tromboembolik komplikasyonlar için bir prediktör olduğu bildirilmiştir (89). İnterlökin-6, potent bir prokoagülan olan doku faktörünü indükleyerek koagülan etki göstermektedir. Ayrıca IL-6, doku faktörü ve von Willebrand faktör seviyelerinin beraber yüksekliği, hem tromboembolik olay hem de 6 aylık mortalitenin önemli göstergesi olduğu ileri sürülmektedir(90).

İnflamatuvar sitokinler miyokard kasılmasını baskılayıp, yeniden şekillenmeye ve apoptozise neden olurlar. Böylece sol ventrikül dilatasyonuna, ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine ve kardiyak performansın azalmasına sebep olurlar.

3-hsCRP: CRP karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar prosesin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogenezinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir (91). Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere yüksek duyarlılıkları CRP ya da high sensitive (hs-CRP) testleri denilmektedir. Önemli olan konu ise CRP gibi spesifik olmayan ve ölçülmesi kolay bir belirtecin değişik kardiyovasküler hastalıklarda önemli ve bağımsız bir rol aldığıdır.

4-Leptin ve Adiponektin: Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (92). Bu maddelerin vücut dengesinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu proteinlerin miktarı da artmaktadır. Bu proteinlerden Tümör

Nekroz Faktörü (TNF), interlökin-6 ve resistin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (93). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (94). Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteindir (95,96). Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip II diyabet ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (96,97). Ek olarak adiponektin makrofajlardan TNF α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır (98,99). Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (98,99). Leptin 16 kDa ağırlığında bir proteindir. Vücuttaki enerji durumuna bağlı olarak yağ hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır (100). Leptinin en önemli fonksiyonu vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır (101).

5-IGF-1: Serum düzeyi, GH (Büyüme Hormonu) tarafından düzenlenen bir peptiddir. İnsanlarda bu yapıda IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere olan iki peptid tanımlanmıştır. GH reseptörleri zengin olan karaciğer, IGF'lerin kana salgılandığı en önemli kaynaktır. Anabolik ve büyümeyi yönlendirici etkisi olan ve yapısal olarak da insüline benzeyen bu faktörler (IGF-1 ve IGF-2) aynı zamanda hücre proliferasyonunu ve protein sentezini de uyarırlar. IGF'ler dolaşımında ve dokularda kendilerine ait bağlayıcı proteinlere (IGBP) bağlanır (102). Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY); yüksek BH değerlerine göre anlamlı olarak azalmış serbest IGF düzeyi, BH reseptörlerinde azalma, artmış IGFBP'ler ve azalmış proteaz aktivite ve IGF reseptörlerinde postreseptör defekt büyümenin bozulmasından sorumlu olduğu savunulmaktadır (103).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma dizaynı ve hastalar

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Nefroloji Departmanındaki 44 hasta cross-sectional olarak incelendi. Daha öncesinden ciddi periferik damar hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı, miyokard infarktüsü tespit edilen 7 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bir yıldan daha kısa süreli HD süresi olan hastalar ve inceleme öncesi 3 aylık dönemde akut bir hastalık geçirenler ve diyabetik hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm olgular haftada 3 kez HD'e girmektedir. Sonuçta 20 erkek ve 24 kadın olarak, toplam 44 hasta çalışmaya alındı. HD'deki kan akımı 250 ile 300 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olarak standardize edildi. Olguların tamamında bikarbonatlı diyaliz yöntemi uygulandı. Olguların primer böbrek hastalıkları sırasıyla şöyle idi: Hipertansif nefroskleroz (n=24;%55), kronik glomerulonefrit (n=104;%23), interstisyel nefrit (n=5;%11), diğer nedenler (n=3;%7), idiopatik (n=2;%4). Serum örnekleri haftanın ikinci hemodiyalizinde vasküler girişim öncesi alındı. Serum glukoz, BUN, kreatinin, albumin, total protein, kolesterol, trigliserid Roch kitleri kullanılarak otoanalizer (İntegra 600) (Mannheim, Germany) olarak değerlendirildi. Serum inülin düzeyleri Euro Dpc ile İmmulite 2000 otoanalizer (Llanberis, Gwynedd, United Kingdom) kullanılarak değerlendirildi.

Ekokardiografik değerlendirme

Çalışmalar boyunca 2 boyutlu M-modlu standart ekokardiyografi cihazı kullanıldı (General Electric VINGMED VIVID 3 Pro ile 2.25 MHz prob). Thick-wall prolate-ellipsoidal model kullanılarak sol ventrikül kitlesi (LVM) hesaplandı (12). LVM'nin vücut yüzey alanına ($BSA=0.007184 \times [\text{ağırlık (kg)}]^{0.425} \times [\text{boy (cm)}]^{0.725}$) bölünmesi ile LVM indeksi (LVMI) oluşturularak LVM normalize edildi (13,14). LVMI için erkeklerde 131 g/m^2 , kadınlarda 100 g/m^2 üst sınır olarak kabul edildi (15).

VCI çapı, hafta ortası HD seansından bir gün sonra araştırmadan önceki 24 saat içinde bütün vazoaaktif ilaçlar kesilerek, istirahatten 10 dakika sonra supin pozisyonda ölçüldü. Transducer subksifoidal bölgeye yerleştirilerek uzun ve kısa aks görüntülerde VCI' nın diafragmanın hemen altındaki hepatik segmenti ölçülerek elde edildi. Eşzamanlı elektrokardiografik monitörizasyon ile M-mod ekokardiyogram kayıtları alındı. Ölçüm EKG' de P dalgasından hemen önce yapıldı. Ölçümler sırasında hastanın valsava manevrasından kaçınmasına dikkat edilerek VCI çapı maksimal inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü (16). "Kollaps İndeks= (ekspiryumdaki maksimum çap- derin inspiryumdaki minimal çap) / ekspiryumdaki maksimum çap" formülü kullanılarak VCI kollaps indeksi hesaplandı. Sol atrium çapı parasternal uzun eksen konumundan; ekspiryumda sistol sonunda, M çizgisi aort köküne dik olacak şekilde ölçüldü. Bulunan değer BSA'ya bölünerek sol atrium indeksi hesaplandı.

Malnütrisyonun Değerlendirilmesi

Olguların, her biri 1 puan ile 5 puan arasında değerlendirilen; kilo değişiklikleri, diyetle gıda alımları, gastrointestinal semptomları, subkutan yağ doku ve kaslardaki zayıflama bulguları, komorbit hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile fonksiyonel kapasiteleri göz önünde bulundurularak total malnütrisyon skorları hesaplandı (Subjektif Global Assesment) (17). Tüm olguların antropometrik özellikleri standart teknikler kullanılarak kaydedildi.

Temel ölçütler olan boy uzunluğu ve kilo ölçümlerinden sonra, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen body mass indeks (BMI) değerleri kaydedildi. Fistül amaçlı kullanılmayan non-dominant koldan üst kol ortası kas çevresi=mid-arm circumference (MAC), Harpender cetveli kullanılarak triceps (BSF) ve biceps (BSF) cilt kalınlıkları ölçüldü. Bu parametrelerden yola çıkılarak türetilmiş bir değer olan mid-arm muscle circumference [MAMC = MAC – (3.1415 x BSF)] formülü ile hesaplandı.

Holter Değerlendirme

24 saatlik tansiyon Holter cihazı ile [CardioNavigator- Tracker 2 NIBP (Reynolds Medical/Herford England UK) haftanın ikinci hemodiyaliz seansından sonraki gün 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapıldı.

İnflamasyon Markırları

Olguların 24 saatlik tansiyon Holter ölçümlerinin yapıldığı gün eşzamanlı olarak alınan kanlarının serumları ayrılarak, -80 C'de biriktirilerek 6 aydan daha kısa süre ile çalışma sonunda toplu olarak TNF-alfa, IL-6, Adiponektin, Leptin Biosource ELİSA kitleri ile (Biosource International, California USA) ve hs-CRP Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) kiti ile immunoturbidimetrik yöntemle çalışıldı. Değerler hem bir cut-off değeri tespit edilip yüksek ve normal olarak, hem de hormon cihazının doğrudan verdiği sonuçlar doğrultusunda nümerik olarak ifade edildi.

İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi:

Biz insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde HOMA-R modelini kullandık (18). Bu açlık plazma kan şekeri ve açlık plazma insülin konsantrasyonlarının çarpılıp 22.5'a bölünmesi ile hesaplanır. İnsülin

sensitive indexi (ISI-S), 75 gr OGTT yapılması ile elde edilen insülin ve glukoz değerleri ile hesaplanır (19).

ISI-S= 0.226 - 0.0032 x BMI – 0.0000645 x insulin (120.dk) – 0.0.375 x glukoz (90.dk)

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 10 programından paired sample T ve multipl lineer regresyon testleri kullanıldı (p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi).

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların inflamasyon belirteçleri (hs-CRP, IL-6, TNF-alfa, Leptin, Adiponektin), Holter-EKO ve biyokimyasal parametrelerinin ortalaması tablo-1'de gösterildi.

ISI-S ve HOMA ile inflamasyon belirteçleri, malnütrisyon skoru, volüm parametrelerini içeren ortalama gece/gündüz KB, sistolik gece/gündüz KB, diastolik gece/gündüz KB ve EKO parametrelerinin karşılaştırılması tablo-2 de gösterildi. Malnütrisyon ile insülin direnci, inflamasyon markırları, EKO parametreleri ve gece/gündüz kan basınçları arasındaki ilişki tablo-3'de gösterildi.

ISI-S ile ilişkili malnütrisyon skoru, hs-CRP, TNF-alfa, VCCI, LVM, LA indexi, ortamala gece/gündüz kan basıncı parametreleri arasında bağımsız risk faktörünün tespitine yönelik olarak multipl lineer regresyon analizi yapıldı. Hs-CRP, ortamala gece/gündüz kan basıncı ve VCCI 'nin, ISI-S üzerine bağımsız risk faktörü olduğu bulundu ($p < 0.001$; $\beta=0.412$, $p=0.025$; $\beta=-0.204$, $p < 0.001$; $\beta=-0.465$)(R kare=0.742). Bunun dışındaki tüm parametreler analiz dışı kaldı (out of the model) (hepsi için $p > 0.05$).

Tablo-1: Çalışmaya alınan olguların inflamasyon belirteçleri (hs-CRP, IL-6, TNF-alfa, Leptin, Adiponektin), Holter-EKO ve biyokimyasal parametrelerinin ortalaması

	N=44		N=44
Yaş (yıl)	62.2± 14	Hemoglobin (gr/dl)	11.9± 10.5
Açlık plazma şekeri(mmol/L)	4.6± 0.8	Açlık plazma insülin(pmol/L)	91.8± 107.9
Hemodiyaliz süresi (ay)	24.1± 22.6	BUN (mg/dl)	162.3± 72.9
ISIS	0.08± 0.06	Kreatinin (mg/dl)	6.1± 3.2
HOMA-R	2.03± 2.7	Albumin (g/dl)	3.1±0.6
TNF-alfa (pg/ml)	29.8± 21.8	T.protein (g/dl)	6.2± 0.6
IL-6 (pg/ml)	36± 27.7	Kolesterol (mg/dl)	167.5± 47.9
Hs-CRP (mg/dl)	5± 4.9	Trigliserid (mg/dl)	157.8± 73.1
Leptin (ng/ml)	31± 31.9		
Adiponektin (mikrog/ml)	30± 21.4		
Kret.klirensi (ml/dk)	13.8± 8.8	LA çapı (cm)	3.9± 0.6
Gündüz sist KB/ diast KB(mmHg)	121.3± 15.7/ 74 ± 12.2	LA indexi (cm/m ²)	2.3± 0.4
Gece sist KB/ diast KB(mmHg)	118.6± 17/ 71.7± 13.2	Vücut yüzey alanı (m ²)	1.6± 0.1
24h.lik Ort. Sist KB/ Diast KB(mmHg)	120± 15.3/ 72.8± 11.9	LV end-sist çap (cm)	3± 0.5
KTI(%)	51.4± 0.06	LV end-diast çap (cm)	4.6± 0.5
VCCI(%)	0.3± 0.1	İVST/PWToranı	1± 0.1
LVM (gr)	208± 59.6	RWT	0.4± 0.1
LVMI (gr/m ²)	127.6± 40.2	EF(%)	54.7± 5.2
BMI (kg/m ²)	24.3± 4.4	VCI ekspiratuar çap (cm)	1.6± 0.3
Rezidüel idrar (cc)	258.4± 130.6	VCI inspiratuar çap (cm)	0.9± 0.4
Malnütrisyon skoru	20.9± 3.8	Dipper (n)	12 (%15.8)
		Nondipper (n)	28 (%36.8)
		Revers dipper (n)	4 (%5.3)

Tablo-2: ISI-S ve HOMA ile inflamasyon belirteçleri, malnütrisyon skoru, volüm parametrelerini içeren ortalama gece/gündüz KB, sistolik gece/gündüz KB, diastolik gece/gündüz KB ve EKO parametrelerinin karşılaştırılması (Pearson)

N=44	ISI-S	HOMA		ISI-S	HOMA
Ortalama Gece/Gündüz KB	r= -0.346 p= 0.021	r= 0.365 p= 0.015	KTO	r= -0.279 p= 0.067	r= 0.440 p= 0.003
Sistolik Gece/Gündüz KB	r= -0.256 p= 0.045	r= 0.319 p= 0.035	LA çapı	r= -0,420 p= 0.005	r= 0.277 p= 0.047
Diastolik Gece/Gündüz KB	r= -0.378 p= 0.011	r= 0.359 p= 0.017	LA index	r= -0,400 p= 0.007	r= 0.306 p= 0.044
TNF-alfa	r= -0.507 p< 0.01	r= 0.318 p= 0.036	LVM	r= -0,535 p< 0.01	r= 0,503 p< 0.01
IL-6	r= -0.431 p< 0.003	r= 0.371 p= 0.013	LVMI	r= -0,496 p= 0.001	r= 0,536 p< 0.01
Leptin	r= -0.767 p< 0.01	r= 0.432 p= 0.003	VCI-exp.	r= -0,584 p< 0.01	r= 0.442 p= 0.003
Adiponektin	r= -0.437 p= 0.003	r= 0.361 p= 0.016	VCI-insp	r= 0.842 p< 0.01	r= 0.574 p< 0.01
Malnüt.skoru	r= -0.661 p< 0.01	r=0.553 p< 0.01	VCI-CI	r= 0.787 p< 0.01	r= -0.626 p< 0.01
Hs-CRP	r= -0.734 p< 0.01	r= 0.562 p< 0.01	EF	r= -0.074 p= 0.634	r= -0.139 p= 0.368
Rezidüel idrar (cc)	r= 0.359 p= 0.017	r= -0.448 p= 0.002			

Tablo-3: Malnütrisyon ile insülin direnci, inflamasyon markırları, EKO parametreleri ve gece/gündüz kan basınçları arasındaki ilişki (Pearson)

	Maln.skoru		Maln.skoru
TNF-alfa	r= 0.332 p= 0.028	LA çapı	r= 0.333 p= 0.027
IL-6	r= 0.238 p= 0.120	LA index	r= 0.401 p= 0.007
Leptin	r= 0.482 p= 0.001	LVM	r= 0.460 p= 0.001
Adiponektin	r= 0.323 p= 0.032	LVMI	r= 0.478 p= 0.001
VCCI	r= -0.569 p<0.01	Ortalama Gece/Gündüz KB	r= 0.459 p= 0.002
Hs-CRP	r= 0.354 p= 0.018	Sistolik Gece/Gündüz KB	r= 0.382 p= 0.011
ISI-S	r= -0.661 p< 0.01	Diastolik Gece/Gündüz KB	r= 0.477 p= 0.001
Rezidüel idrar	r=-0.381 p= 0.011		

V. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda insülin direnci ile hastaların volüm durumunu yansıtan parametreler olan gece/gündüz KB (sistolik gece KB/ gündüz KB, diastolik gece KB/gündüz KB, ortalama gece KB/gündüz KB) ve VCCI ile ilişkisi olduğunu ortaya koyduk. SDBY hastalarında, insülin direnci ve volüm parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır.

İnsülin direnci ve LVM arasındaki önemli ilişki hipertansif popülasyonda rapor edilmiştir (20). Son günlerde, insülin direncinin böbrek hastalıklarının seyrinde böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren bulunduğu belirtilmiştir (21,22,23). Pek çok çalışma hiperinsülinemi ve insülin direncinin hipertansif hastalarda bulunduğunu göstermiştir (24,25). Fakat İnsülin direnci ve hipertansiyon arasında direkt neden ve etki ilişkisi açık değildir (26). Çok sayıda mekanizma insülinin prohipertansif etkisini açıklamaya çalışmıştır. Bu mekanizmalar vasküler düz kas hücrelerinde bulunan büyüme faktörleri (27), intrasellüler kalsiyum seviyesi (28) ve renal sodyum reabsorpsiyonunun artışı (29) ile sempatik sinir sisteminin stimülasyonunu içerir. Ancak son yapılan çalışmalar insülinin böbrekden sodyum retansiyonunu arttırdığını ileri sürmekte ve böylece insülinin antinatriüterik etki yaparak kan basıncını yükselttiğini belirtmektedir (26). SDBY'likli HD Hastalarındaki insülin direnci hipertansiyonu yukardaki ilk iki mekanizma ile açıklayabilir ama renal sodyum reabsorpsiyonu ile açıklayamaz. Çünkü bizim çalışmamızdaki hastaların rezidüel idrarları son

derece azdır. Bu koşullarda insülin direnci nedeni ile insülinin volüm birikimi oluşturucu etkilerinin hastalarımızda ortaya çıkması beklenemez. Rezidüel idrar azaldıkça insülin direncinin arttığı sonucuna ulaşılan çalışmamız, KBY hastalarında volüm yükünün insülin direncine yol açtığını ya da en azından bu iki parametre arasında hangisinin sebep hangisinin sonuç ilişkisi net olarka kurulamasa bile, yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarımızda ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ISI-S arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum kalp yetmezliği ile insülin direnci arasındaki klasik ilişki (25,32) göz önüne alındığında bir çelişki olarak değerlendirilebilir. Ancak hastalarımızın EF'leri değerlendirildiğinde, EF'larının ortalama olarak 54.7 ± 5.2 olduğu, klinik ve laboratuvar olarak önemli bir kalp yetmezliği durumunun söz konusu olmadığı görülecek ve bu korelasyonun neden saptanamadığı ortaya çıkacaktır. Sonuç olarak olgularımızdaki ekokardiyografik anormalliklerin myokard disfonksiyonuna değeril, volüm yüküne bağlı ortaya çıktığı rahatlıkla söylenebilir. Yani myokard disfonksiyonu ile insülin direnci arasındaki klasik pozitif korelasyondan ziyade, volüm kontrolünün bozulması ile birlikte görülen bir insülin direncinde artış durumu söz konusudur.

Nondipper olgularda insülin direncinin fazla olduğunu gösteren çalışmalar (30,31) bulunmakla beraber bizim çalışmamızda bu birliktelik saptanamadı, ancak literatürdeki bu olguların insülin direnci ile birlikte giden esansiyel hipertansif olgular olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca çalışmadaki olgu sayımızın azlığının bu üçlü (dipper, non-dipper, reverse

dipper) karşılaştırmada neden farklılık bulamadığımız sorusunun yanıtı olma olasılığı yüksektir. Volüm yükünü daha objektif gösterdiğini düşündüğümüz gece/gündüz kan basınçları ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunması, volüm kontrolünün yetersizliğinin insülin direnci ile yakın bir ilişki gösterdiğinin bir diğer kanıtı olarak değerlendirilmelidir.

EKO ile belirlenen LVH ve sol ventrikül disfonksiyonu SDBY hastalarında sık karşılaşılan kardiyovasküler değişikliklerdendir ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (32). Bu değişiklikler, overhidrasyon ve arteriovenöz şant nedeniyle artan sistolik kan basıncı ve artan volüm nedeniyle kronik basınç gibi durumlardan kaynaklanır. (33).

KVH'lar SDBY hastaları arasında mortalitenin esas nedenidir (34). Son kanıtlar kronik inflamasyonun, SDBY hastalarında yaygın olduğunu ve çeşitli patogenetik mekanizmalar yoluyla malnütrisyon ve progressif aterosklerotik KVH'a neden olabildiğini göstermiştir (34). İnflamasyonun nedenleri multifaktöriyeldir ve KVH'ın altta yatan nedeni olabilir, bir akut faz reaktanı vasküler hasarın direkt bir nedeni de olabilir (34). Mevcut veriler pro-inflamatuar sitokinlerin, hem malnütrisyon hem de KVH'ın temelinde anahtar bir rolü olduğunu ileri sürer (34).

Çalışmamızda malnütrisyon arttıkça ISI-S'nin düşmesi ise KBY hastalarında insülin direncinin düzeltilmesi ile malnütrisyonun gerileyebileceğini bunun da prognoza olumlu katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum; malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz (MIA sendromu) ve insülin direncindeki kısır döngünün supresyonu ile KBY hastalarında survinin düzelebileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız bu çalışma KBY hastalarında bulunan geleneksel aterosklerotik KVH risk faktörlerine ek olarak insülin direncinin de, bir risk faktörü olarak düşünölebileceğini ancak bu risk faktörünün bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok, altta yatan ana sorumlu olan hipervoleminin bir yansıması olabileceğini düşöndürmektedir.

Ancak volüm statüsü ile insülin direnci arasındaki kesin sebep-sonuç ilişkisini ortaya koymak için, daha fazla olgu sayılı, prospektif ve daha sofistike volüm belirteçlerinin kullanıldığı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

VI. ÖZET

Kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında malnütrisyon, ekokardiyografik (EKO) parametreler, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı (KB) izlem parametereleri ve artmış insülin direnci arasındaki ilişki araştırıldı.

İnsülin sensitive indexi (ISI-S) ve inflamasyon belirteçleri değerlendirildi. Beslenme durumu malnütrisyon skorları ile hesaplandı. Ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar KB izlemi yapıldı.

ISI-S ile ortalama gece/gündüz KB ($p= 0.021$), malnütrisyon skoru ($p< 0.01$) arasında negatif bir korelasyon bulundu. Hs-CRP, ortalama gece/gündüz kan basıncı ve VCCI 'nin, ISI-S üzerine etkili bağımsız risk faktörü olduğu bulundu ($p< 0.001$; $\beta=0.412$, $p=0.025$; $\beta=-0.204$, $p< 0.001$; $\beta=-0.465$).

Hipervolemi ile beraber ISI-S'deki azalma, volüm fazlalığının KBY hastalarında insülin direncinin patogeneze katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir. Bu çalışma KBY hastalarında bulunan geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak insülin direncinin de, bir risk faktörü olarak düşünülebileceğini ancak bu risk faktörünün bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok, altta yatan ana sorumlu olan hipervoleminin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

**The Relationship Of Insulin Resistance In Chronic Hemodialysis
Patients With The Inflammatory Indicators (hs-CRP, IL-6, TNF- alpha,
Leptin, Adiponectin), The Malnutrition And Echocardiographic
Parameters And 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring**

VII. SUMMARY

The relationship between malnutrition, echocardiographic parameters, 24 hours ambulatory blood pressure (ABP) parameters and decreased insulin sensitivity (ISI-S) in chronic hemodialysis (HD) patients was investigated.

The measurements ISI-S and inflammatory indicators were performed. The nutritional state was assessed by malnutrition score. The echocardiography (ECHO) and 24 hours ABP were performed.

The ISI-S had inverse correlations with nighttime mean BP /daytime mean BP ratio ($p= 0.021$), malnutrition score ($p< 0.01$). Hs-CRP, nighttime mean BP /daytime mean BP and vena cava collapse index were independent risk factors affecting ISI-S ($p< 0.001$; $\beta=0.412$, $p=0.025$; $\beta=-0.204$, $p< 0.001$; $\beta=-0.465$).

The decrease in ISI-S along with the hypervolemia suggests that volume overload is a contributing factor in the pathogenesis of IR in chronic renal failure patients. This study tempt us to think that, in addition to the traditional cardiovascular risk factors in CRF patients, IR can be regarded as a risk factor but not an independent one, mainly a reflection of the underlying culprit, hypervolemia.

IX. KISALTMALAR

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

HD: Hemodiyaliz

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

KB: Kan basıncı

LVMI: Sol ventrikül kitle indexi

GFH: Glomerül filtrasyon hızı

VKİ: Vena-kava kollaps indeksi

EKO: Ekokardiyografi

ADPN: Adiponektin

Hs-CRP: High sensitivity C- reaktif protein

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa

IL-6: İntörlökin 6

IRS-1: İnsülin reseptör substrat 1

ISI-S: İnsülin sensitive indexi

HOMA: İnsülin direnci testi; Homeostasis Model Assessment

SGA: Subjektif Global Assesment

PP-1: Protein fosfotaz-1

PEM: Protein enerji malnutrisyonu

PPAR: Proliferatör-aktive eden reseptör

X.KAYNAKLAR

- 1.Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a communitybased cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219.
- 2.Howard J, O’Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-1871..
- 3.Schmitz O, Alberti KGMM, Christensen NJ, et al. Aspects of glucose homeostasis in uremia as assessed by the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. *Metabolism* 1985;34:465–473.
- 4.Alvestrand A, Mujagic M, Wajngot A, et al. Glucose intolerance in uremic patients. The relative contributions of impaired beta-cell function and insulin resistance. *Clin Nephrol* 1989;31:175–183.
- 5.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350–357.
- 6.Kanauchi M, Kimura K, Akai Y, et al. Insulin resistance and pancreatic beta-cell function in patients with hypertensive kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2025–2029.
- 7.Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:236–244.
- 8.Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107–114.
- 9.Mantzoros CS: The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Int Med* 1999;130: 651–657.
- 10.Auwerx J, Bouillon R, Collen D, et al. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988;8:68–72,

11. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, Metabolic Risk Factors, and Cardiovascular Events among Patients with End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–141,
12. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–458.
13. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173–178.
14. Devereux RB, de Simone G, Koren MJ, et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:603–607.
15. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956–960.
16. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA, et al. Echocardiography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of dry weight in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:563–568.
17. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, et al. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(7):1732-8.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
19. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:295–301
20. Kaftan HA, Evrengul H, Tanriverdi H, et al. Effect of insulin resistance on left ventricular structural changes in hypertensive patients. *Int Heart J.* 2006;47(3):391-400.
21. Dzurik R, Spustova V, Janekova K. The prevalence of insulin resistance in kidney disease patients before the development of renal failure. *Nephron* 1995;69:281-285.

22. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-1347.
23. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-477.
24. YU-Shen DC, Shieh SM, Fuh MT, et al. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:580-583.
25. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1992;152:1649-1651.
26. Sarafidis PA, Bakris GL. The Antinatriuretic Effect of Insulin: An Unappreciated Mechanism for Hypertension Associated with Insulin Resistance? 2007;27(1):44-54.
27. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-225.
28. Pfeile B, Dischaneit H. Effects of insulin on growth of cultured arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981;20:155-158.
29. De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981;21:161-171.
30. Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Role of Insulin Resistance in Nondipper Essential Hypertensive Patients. *Hypertens Res* 2003;26:9.
31. Chen JW, Jen SL, Lee WL, et al. Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension *Diabetes Care*. 1998;21(10):1743-8.
32. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: followup of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759-67.
33. Venkatesan J, Henrich WL. Anemia, hypertension, and myocardial dysfunction in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;17:257-69.

34. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 8):33–38.
35. Brenner BM, Gren J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of internal Medicine*, Isselbacher KJ, ed. McGraw-Hill, New York, 2005;1653-1654.
36. Türk Nefroloji Derneği Registry 2004.
37. Kaysen GA, Levin NW. Why measure serum albumin levels? *J Ren Nutr* 2002;12:148–150.
38. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:2240–2249.
39. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:658–668.
40. Anderson CF, Wochos DN: The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1982;57: 181–184.
41. Reinhardt GF, Myscowski JW, Wilkens DB, et al. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1980;4:357–359.
42. Apeltgren KN, Rombeau JL, Twomey PL, et al. Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982; 10:305–307.
43. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, et al. The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman EA (ed). *Death on Hemodialysis*. Amsterdam: Kluwer Academic, 1994:121–141.
44. 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* 1990;15:458–482.
45. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Sem Nephrol* 1992;12:276–283.

46. Churchill DN, Taylor W, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992;19:214–234.
47. Owen WF, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 1993;329:1001–1006.
48. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, et al. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1613–1622.
49. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44:115–119.
50. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945–1951.
51. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, et al. Mechanism of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995;48:510–516.
52. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1329–1341.
53. Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, et al. Serum transferrin and serum prealbumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000;10:184–190.
54. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, et al. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:2512–2517.
55. Holland DC, Meers C, Lawlor ME, et al. Serial prealbumin levels as predictors of outcomes in a retrospective cohort of peritoneal and hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2001;11:129–138.
56. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
57. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, et al. Predicting nutrition- associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:440–446.
58. Enia G, Sicuso C, Alati G, et al. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1094–1098.

59. Kawaguchi Y, Sugino N, Arai J, et al. Nutritional assessment of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Jpn J Nephrol* 1993;35:843–851.
60. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991;17:462–471.
61. Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
62. Jimmy W, Tariq S, Allen R.N: Role of Sodium and Volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000;17 (4): 260–264.
63. Horl M, Horl W: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2):227–244.
64. Rahman M, Dixit A, Donley V, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(3):498–506.
65. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):29-35.
66. Sardesai VM: Fundamentals of nutrition. In: Dekker M (ed). *Introduction to Clinical Nutrition*. New York: Sardesai, 1998:1–13.
67. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:99–105
68. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21:125–137.
69. Avram M, Sreedhara R, Fein P, et al. Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):77–80.
70. Combe C, Chauveau P, Laville M, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 French patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):81–88.

71. Dwyer J, Larive B, Leung J, et al. Nutritional status affects quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr* 2002;12: 213–223.
72. 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* 1990;15:458-482
73. İkişler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357
74. Marckmann P. Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Inter Med* 1989;226:429-432
75. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):99-105
76. Sezer S, Arat Z, Özdemir FN. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Malnutrisyon. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000;3:125-129
77. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:1560–1567.
78. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001;21: 343–379.
79. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, et al: Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:24–30.
80. Ritz E: Why are lipids not predictive of cardiovascular death in the dialysis patient? *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:9–12.
81. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793–808.
82. Kalantar-Zadeh K, İkişler A, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864–881.

83. Kalantar-Zadeh K, McAllister C, Lehn R, et al. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on erythropoietin hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:761–773.
84. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953–960.
85. Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, et al. Cytokine mRNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* 1997;9:405-11
86. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol* 1997;15:675-700.
87. Tugcu C, Kara H. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2003;13:142-50.
88. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, *Eur J Heart Fail* 2001;3:381-7.
89. Chin BS, Conway DS, Chung NA, et al. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:515-21.
90. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, et al. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:941-8.
91. AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease-Application to clinical and public health practice. *Circulation*. 2003;107:499-511.
92. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*. 2003;3:705-13.

- 93.Chen XD, Lei T, Xia T, et al. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:271-79.
- 94.Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, et al. Physiological Regulation of Hypothalamic Interleukin-1beta (IL-1{beta}) Expression by Leptin and Glucocorticoids: Implications for Energy Homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:1107-13.
- 95.Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adultsinteractions with central adiposity,circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-98.
- 96.Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in pima indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4010-17.
- 97.Raji A, Gerhard-Herman MD, Warren M, et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in nondiabetic asian indians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3965-72.
- 98.Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004;40:177-84.
- 99.Chinetti G, Zawadski C, Fruchart JC, et al. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314:151-58.
- 100.Peelman F, Waelput W, Iserentant H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res.* 2004;43:283-301.
- 101.Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004;5:241-50.
- 102.Collet-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action.

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1996;25 (3):591-614.

103.Ding H, Gao X-L, Hirschberg R, et al. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 1996;97(4):1064-1075.

104.Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

105.Siddle K. The insulin receptor. *Insulin: Molecular Biology to Pathology*. In: FM Ashcroft, SJH Ashcroft. Oxford University Press, Oxford, chapter 6, 1992;191-234,

106.World Health Organization: Definition, diagnosis and classification. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*, World Health Organization (Tech Rep Ser No 727), Geneva, 1985.

107.Bell PM. Clinical significance of insulin resistance. *Diabet Med*. 1996;13(6):504-9.

108.Braimont JC, Moller DE. Hereditary and acquired syndromes of severe insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. Blackwell Science Ltd. Osney Mead; Oxford, UK,1997;26:1-13.

109.Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317(6):350-7.

110.Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(5):1597-602.

111.Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens*. 1991;9(11):983-6.

112.Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jäntti C, et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328(1):10-4.

113.O'Rahilly S, Moller DE. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin Endocrinol* 1992;36(2):121-32.

114.Kusari J, Verma US, Buse JB, et al. Analysis of the gene sequences of the insulin receptor and the insulin-sensitive glucose transporter (GLUT-

- 4) in patients with common-type non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991;88(4):1323-30.
115. Taylor SI, Cama A, Accili D, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev.* 1992;13(3):566-95.
116. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(2):471-7.
117. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987;36(11):1091-5.
118. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: *International Textbook of Diabetes mellitus, Second Edition*. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997; 255-283.
119. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology.* 1998;139(12):4832-8.
120. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;22;395(6704):763-70.
121. Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10(1):96-107.
122. Pellmé F, Smith U, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brekke H, Wiklund O, Taskinen MR, Jansson PA. Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52(5):1182-6.
123. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. *Yenigün M: Her yönüyle diabetes mellitus.* Nobel Tıp Kitabevi, 2001, İstanbul; 839-853.
124. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes.* 1990;39(2):129-33
125. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-

signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000(4);101(13):1539-45.

126. Trischitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocytes of obese subjects and obese NIDDM patients. *Diabetes*. 1989;38(12):1579-84.

127. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (eds.). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 1997;31:635-689.

128. Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. Review article: The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(7):622-8.

129. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2005;45: 275–80.

130. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circ*. 2003; 108: 2154–69.

131. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uremia. *Cur. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005;8:463–9.

132. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1994;78:25–9.

133. Krause LM, Traxinger R, Krause AP. Uremia and insulin resistance: N-carbamoyl-asparagine decreases insulin-sensitive glucose uptake in rat adipocytes. *Kidney Int*. 2004;65:881–7.

134. Oimomi M, Hatanaka H, Yoshimura Y, Yokono K, Baba S, Taketomi K. Carbamylation of insulin and its biological activity. *Nephron* 1987;46: 63–6.

135.Mak RH. Effects of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia. *J. Pediatr.* 1996;129:97–104.

136.Mak RH. Intravenous 1,25-dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1992; 41:1049–54.

137.Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circ.* 2003;108:2154–69.