



Tip 2 Diabetes Mellituslu Hemodiyaliz Hastalarında Diyaliz Yeterliliği ve Enflamasyonla İlişkisi

Adequacy of Hemodialysis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and its Relationship with Inflammation

Gülay Yılmaz, Can Sevinç*, Ruhan Akgün**

Edirne Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Edirne, Türkiye

*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Edirne Devlet Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi, Edirne, Türkiye

Özet

Amaç: Hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz ile başlayan süreç, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken evrelerinden itibaren görülür, enflamasyonun engellenmesi tedavinin temelini oluşturur. Diyabetik hastalarda süreç daha hızlı seyredir. Çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile enflamasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabetik hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda kronik hemodiyaliz programında olan 89 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar diyabetik olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun Kt/V değerleri hesaplandı. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrosit dağılım hacmi (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) kaydedildi. Diyabetik olan ve olmayan hastaların Kt/V ve enflamasyon göstergeleri karşılaştırıldı ve birbirleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Diyabetik KBH grubunun Kt/V değeri $1,41 \pm 0,3$, diyabetik olmayan grubun Kt/V değeri $1,61 \pm 0,3$ ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Diyabetik KBH grubunda CRP, ESH ve RDW diyabetik olmayan gruba göre yüksek olmakla beraber, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Korelasyon analizinde Kt/V ile diyaliz süresi ($p=0,031$, $r=0,231$) ve ferritin ($p<0,001$, $r=0,387$) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP ($p=0,047$, $r=0,418$) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi.

Sonuç: Diyabetik hastalarda Kt/V daha düşük bulunmuştur ve Kt/V ile enflamasyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm hastalarda, özellikle de diyabetik hastalarda, enflamasyonun ve aterosklerozun önlenmesi için diyaliz yeterliliği sağlanmalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 209-13*)

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz yeterliliği, diabetes mellitus, enflamasyon

Abstract

Aim: Cardiovascular disease is the main cause of mortality and morbidity in hemodialysis patients. This process that starts with atherosclerosis begins at the early stages of chronic kidney disease and preventing inflammation is the principal of the treatment. The process advances faster in diabetes mellitus. The relationship between inflammation and hemodialysis adequacy has been shown in recent studies. We aimed to investigate the relationship between inflammation and hemodialysis adequacy in diabetic hemodialysis patients in comparison with that in non-diabetics.

Methods: Files of 89 hemodialysis patients were searched in our retrospective study. Two groups were defined as diabetics and non-diabetics. Kt/V was calculated in both groups. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume were registered. Kt/V and indicators of enflammation were compared in diabetic and non-diabetic patients and the relationship of these parameters with each other was evaluated.

Results: The mean Kt/V in diabetic and non-diabetic patients was 1.41 ± 0.3 and 1.61 ± 0.3 , respectively. There was a statistically significant difference between the groups ($p=0.003$). CRP, ESR and RDW were higher in diabetics, but there was no statistically significant difference between the groups. In correlation analysis, Kt/V was positively correlated with dialysis duration ($p=0.031$, $r=0.231$) and ferritin ($p<0.001$, $r=0.387$), and negatively correlated with CRP ($p=0.047$, $r=-0.418$).

Conclusion: In this study, we demonstrated a lower Kt/V in diabetic hemodialysis patients than in non-diabetic hemodialysis patients as well as the presence of relationship between Kt/V and inflammation. Therefore, we assume that dialysis adequacy must be provided in all patients, especially in diabetics. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53:209-13*)

Key Words: Adequacy of hemodialysis, diabetes mellitus, inflammation

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gülay Yılmaz

Edirne Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Edirne, Türkiye

Tel.: +90 284 214 55 16 E-posta: drgulaytastan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 02 Kasım 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Aralık 2014

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Kronik böbrek hastalığında (KBH) mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz ile başlayan bu süreç KBH'da erken evrelerden itibaren başlar ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite 600 kat daha fazladır (1). Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi "United States Renal Data System" (USRDS) verilerine göre diyaliz hastalarındaki mortalitenin nedenleri incelendiğinde hastaların %38,3'ünün kardiyovasküler, %3,3'ünün ise serebrovasküler nedenlere bağlı olarak yaşamlarını kayb ettikleri görülmektedir (2). KBH'da bilinen geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin yanında malnutrisyon, enflamasyon, anemi, parathormon ve asimetric-dimetil arginin düzeyleri gibi geleneksel olmayan üremiyle ilişkili risk faktörleri de tanımlanmıştır (3). C-reaktif protein (CRP) artışı enflamasyonun bir göstergesidir ve KBH'da kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (4). CRP artışı hemodiyaliz hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir (5). Eritrosit dağılım hacmi (EDH) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) değerlerinin de enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (6,7). Diyaliz yeterliliğini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biri Kt/V değeridir. Kt/V'de K sabit kan akım hızındaki diyalizör klirensi, t dakika olarak diyaliz süresi, V ise üre dağılım hacmidir. Hemodiyaliz hastalarında düşük Kt/V mortalite ile ilişkilidir. Yeterli diyaliz ile hedef Kt/V değerine ulaşılan hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle biz de çalışmamızda diyabetik KBH hastalarında diyaliz yeterliliği ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi, diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamızda kronik hemodiyaliz programında olan 89 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Dokuz hasta kalıcı hemodiyaliz kateteri ile hemodiyalize alınmaktaydı. Aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya diyabetik olan (grup 1) 26 hasta ve diyabetik olmayan (grup 2) 63 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Tüm hastaların Kt/V değerleri hesaplandı. Bunun için $Kt/V = -\ln(R-0,008xt) + (4-3,5xR) \times UF/W$ ([R=diyaliz sonrası kan üre nitrogen (BUN)/diyaliz öncesi BUN, t=diyaliz seansının süresi (saat), UF=diyaliz süresince yapılan toplam ultrafiltrasyon (L), W= diyaliz sonrası hasta ağırlığı (kg)] formülü kullanıldı. Hastaların dosyalarından diyaliz süresi, CRP, lökosit sayısı (LS), OTH, EDH, albümin, ferritin, ESH ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Her iki grup arasında Kt/V, diyaliz süresi, CRP, lökosit sayısı (LS), OTH, EDH, albümin, ferritin, ESH ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldı ve diyaliz yeterliliğinin bir göstergesi olan Kt/V ile ilişkileri araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows versiyon 2.0 kullanıldı. Karşılaştırma yapılacak gruplar ve veriler için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsuz ise Student t-testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılık Ki-kare testi ile araştırıldı. Korelasyon analizinde veriler normal dağılıma uygun ise Pearson Korelasyon testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de verilmiştir. Diyabetik KBH grubundaki olguların yaş ortalaması 58,2±13,7 yıl, diyabetik olmayan KBH grubundaki olguların yaş ortalaması 59,4±14,3 yıl ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik KBH grubundaki olguların %34,6'sı kadın, diyabetik olmayan KBH grubundaki olguların %36,4'ü kadındı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama diyaliz süreleri 45,9±33,9, diyabetik olmayan hastaların ortalama diyaliz süreleri 67,56±51,9 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,024). Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama Kt/V değeri 1,41±0,3, diyabetik olmayan hastaların ortalama Kt/V değeri 1,61±0,3 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,003). Diyabetik KBH grubundaki hastaların ortalama OTH değeri 9,4±0,8, diyabetik olmayan hastaların ortalama OTH değeri 8,8±0,9 ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,017). Diyabetik KBH grubunda CRP, ESH, WBC ve EDH diyabetik olmayan gruba göre yüksek olmakla beraber, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler değerlendirildi ve Kt/V ile diyaliz süresi (p=0,031, r=0,231), ferritin (p<0,001, r=0,387) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP (p=0,047, r=-0,418) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi. Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yaşam süresini etkileyen faktörlerin başında hemodiyaliz yeterliliği gelmektedir (9). Diyaliz yeterliliği kavramı ilk kez The National Cooperative Dialysis Study (NCDS) çalışmasıyla ortaya konmuştur ve

diyaliz yeterliliği hastanın üremik semptomlarının giderilmesi yanında, kendisini tümüyle iyi hissetmesinin sağlanması ve morbidite ile mortalite oranlarının azaltılması olarak tanımlanmıştır (10). Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler üre klirensini gösteren üre redüksiyon oranı (URR) ve Kt/V'dir. URR tek bir diyaliz seansındaki üre azalma oranı iken, Kt/V'de K sabit kan akım hızındaki diyalizör klirensi, t dakika olarak diyaliz süresi, V ise üre dağılım hacmidir. National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) kılavuzunda hedef Kt/V değerinin 1,2'nin ve URR'nin ise %65'in üzerinde olması önerilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki yüksek Kt/V değeri daha uzun yaşam süresi ve daha az komplikasyonla ilişkilidir (11). Diyaliz yeterliliğini değerlendirmede tek başına Kt/V veya URR değerinin kullanılması tabii ki doğru değildir. Üremik toksinlerin etkin bir şekilde uzaklaştırıldığı, yeterli sıvı kontrolünün sağlandığı ve enflamasyonun önlenildiği bir hemodiyaliz tedavisinin yeterli olduğunu söylemek mümkündür. HEMO çalışmasında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastaların %72'sinin anti-hipertansif tedaviye rağmen tansiyon kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür (12). Bu da demektir ki hastaların %72'sinde etkin sıvı kontrolü yapılamamıştır. Hipervolemi nedeniyle kontrol altına alınamayan hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak dilatasyon, kalp yetmezliği ve aterosklerozun ilerlemesine sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada prediyaliz KBH hastalarının yaklaşık %40'ında ve diyalize giren hastaların ise %80'den fazlasında sol ventrikül hipertrofisi bulunmuştur (13).

SDBY olan hastalarda enflamasyon, anemi, hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir.

Bu hastalarda enflamatuvar maddelerin renal klirensinin azalması, diyaliz membranlarının uyumsuzluğu, gizli enfeksiyonlar, sepsis, endotoksinler ve artmış oksidatif stres enflamasyon gelişimini hızlandırmaktadır (14). Diyabetik hastalarda ise hiperglisemik ortam ve oksidatif stres sonucu gelişen lokal vasküler enflamasyon, bu hastalarda aterosklerozun gelişimini hızlandırmaktadır (15). KBH'da endotel enflamasyonu sırasında oluşan proenflamatuvar mediatörler aracılığı ile IL-1 ve TNF- α aktive olur. Bu primer proenflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP salınmasına yol açarlar. CRP enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılan kolay ve ucuz bir göstergedir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda EDH ve OTH değerlerinin de enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Lippi ve ark. (16) yaptıkları çalışmada EDH ile CRP ve ESH arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda OTH artışının da kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ortalama OTH değeri diyabetik hastalarımızda diyabetik olmayan hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, fakat

Tablo 2. Kt/V ile diğer veriler arasında çoklu ilişkiler

Veriler	p	r
Diyaliz süresi	0,031	0,231
Ferritin	<0,001	0,387
CRP	<0,001	-0,418

CRP: C-reaktif protein

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve biyokimyasal verileri

Veriler	Diyabetik KBH grubu (n=26)	Diyabetik olmayan KBH grubu (n=63)	p
Yaş (yıl)	58,2±13,7	59,4±14,3	0,727
Cinsiyet (% kadın)	34,6	36,4	0,481
Kt/V	1,41±0,3	1,61±0,3	0,003
Diyaliz süresi (ay)	45,9±33,9	67,6±51,9	0,024
CRP (mg/L)*	3,12 [IQR=1,2-6,4]	1,4 (IQR=0,5-5,75)	0,100
WBC (103/ μ l)	7,8±2,1	7,02±2,05	0,085
MPV (fl)	9,4±0,8	8,8±0,9	0,017
Albümin (g/dL)	3,8±0,4	3,8±0,5	0,721
Ferritin (ng/mL)	760,46±351,8	810,23±447,94	0,615
ESH* (mm/saat)	72 (IQR=21,0-78,25)	37,5 (IQR=25-61)	0,175
Hgb (g/dL)	11,2±1,3	10,9±1,6	0,561
RDW	14,6±1,3	14,9±1,4	0,324

KBH: Kronik böbrek hastalığının CRP: Creaktif protein, LS: Lökosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hgb: Hemogloblin, EDH: Eritrosit dağılım hacmi, mm: milimetre
*: Veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Median ve IQR olarak belirtilmiştir.

OTH ile Kt/V arasında bir ilişki bulunamadı. Ortalama Kt/V değerlerimiz her iki grup için 1,2'nin üstündeydi, fakat diyabetik hasta grubunda diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bilindiği gibi son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastaların çoğunda ko-morbid hastalıklar bulunmaktadır ve bu ko-morbid hastalıkların çoğunu vasküler hastalıklar oluşturmaktadır (18). Diyabetik hemodiyaliz hastalarında damar ulaşım problemlerinin ve diyaliz hipotansiyonunun daha sık görülmesi diyaliz yetersizliğine sebep olmaktadır. Nitekim Japonya'da yapılan bir çalışmada diyabetik hemodiyaliz hastalarında hipotansiyonun %48,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (19). Ortalama Kt/V değeri diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olmasına rağmen, her iki grubun ESH, CRP ve EDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Biz bu sonucun diyabetik hasta grubunun hemodiyaliz süresinin daha kısa olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük (Diyabetik hasta grubunun diyaliz süresi 45,9±33,9 ay, diyabetik olmayan hasta grubunun diyaliz süresi ise 67,6±51,9 ay).

Kt/V ile enflamatuvar belirteçler arasındaki çoklu ilişkiler değerlendirildiğinde Kt/V ile diyaliz süresi ($p=0,031$, $r=0,231$), ferritin ($p<0,001$, $r=0,387$) arasında pozitif doğrusal ilişki, CRP ($p=0,047$, $r=-0,418$) ile negatif doğrusal ilişki tespit edildi. Çalışmamızda düşük Kt/V değerinin enflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Çetinkaya ve ark. (20) kronik hemodiyaliz programındaki 75 hasta ile yaptıkları çalışmada Kt/V ile CRP'nin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çağlar ve ark. (21) son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda CRP yüksekliğinin mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Bulgularımız literatürle uyumludur. Mevcut bulgular eşliğinde diyabetik hastalarda Kt/V değerinin daha düşük olduğunu ve Kt/V ile enflamasyonun dolayısı ile de aterosklerozun ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Bu aşamada sorulması gereken soru nasıl daha etkin bir diyaliz yapılacağıdır. Etkin damar ulaşım yolunun sağlanması, diyaliz süresinin ve sıklığının artırılması, biyo-uyumlu diyaliz membranlarının kullanılması, aneminin kontrolü, malnütrisyonun önlenmesi ve sıvı-elektrolit kontrolünün sağlanması ile diyaliz yeterliliği sağlanarak enflamasyon azaltılabilir (22,23).

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif, dosya taraması olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır, **Hasta Onayı:** Çalışma retrospektif, dosya taraması olduğu için hasta onayı alınmamıştır, **Konsept:** Gülay Yılmaz, Can Sevinç, Dizayn: Gülay Yılmaz, Can Sevinç, **Veri Toplama veya İşleme:** Gülay Yılmaz, Ruhan Akgün, **Analiz veya Yorumlama:** Gülay Yılmaz, Literatür Arama: Gülay Yılmaz,

Can Sevinç, Ruhan Akgün, **Yazan:** Gülay Yılmaz, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):112-9.
2. United States Renal Data System 2012 Annual Data Report. Volume 2-Atlas ESRD. Chapter 4. Page 249
3. Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327-35.
4. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease-a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011;216:446-51.
5. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen, GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.
6. Solak Y, Yılmaz MI, Sağlam M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2014;347:118-24.
7. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21:122-5.
8. Stankuviene A, Bumblyte IA, Kuzminskis V, Ziginiskiene E, Balciuviene V. Impact of hemodialysis dose and frequency on survival of patients on chronic hemodialysis in Lithuania during 1998-2005. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:96-102.
9. Couchoud C, Kooman J, Finne P, et al. From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency. *Nephrology Dial Transplant* 2009;24:217-24.
10. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney International* 1985;28:526-34.
11. Stolic RV, Trajkovic GZ, Jekic D, et al. Predictive parameters of survival in hemodialysis patients with restless leg syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:74-80.
12. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001;21:280-8.
13. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1079-84.
14. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:475-86.
15. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582-92.

16. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-32.
17. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215-8.
18. Rodrigez JA, Cleries M, Vela E. Diabetic patients on renal replacement therapy: analysis of catalan registry data. Renal registry committee. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2501-9.
19. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of Regular Dialysis Treatment in Japan. Tokyo: Japanese Society for Dialysis Therapy 2002;344-5.
20. Çetinkaya R, Uyanık A, Keleş M, Kiki İ, Odabaş AR. Kronik hemodiyaliz hastalarında diyaliz yeterliliği ile C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişki. *AÜTD* 2004;36:31-4.
21. Çağlar K, Hakim RM, Ikizler TA. Approaches to the reversal of malnutrition, enflammation, and atherosclerosis in end stage renal disease. *Nutr Rev* 2002;60:378-87.
22. Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, Mc Donald SP. Associations of hemodialysis dose and session lenght with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 2006;69:1229-36.
23. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645-54.