

Son Dönem Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Ters Dönmesi (Ters ya da Reverz Epidemiyoloji)

Reversal of Cardiovascular Risk Factors in Patients with End-Stage-Renal-Disease

ÖZ

Son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda, kardiyovasküler mortalite son derece yüksek olup şişmanlık, hiperlipidemi ya da hipertansiyon gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri oldukça yaygındır. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, SDBY hastalarda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin, mortalite ile tamamıyla değişmiş ve ters dönmüş bir ilişkide bulunduğunu ve özellikle düşük beden-kitle-indeksi, düşük tansiyon veya düşük plazma kolesterol düzeylerinin yüksek mortaliteyi beraberinde getirdiğini göstermiştir. Ayrıca düşük plazma kreatinin, homosistein, ürik asit, ileri glikasyon son ürünleri (AGE), serum leptin ve serum adiponektin düzeyleri normal toplumda gözlemlenenin aksine artmış bir mortaliteye eşlik etmektedir. Bu olgu literatürde ters epidemiyoloji (reverse epidemiology) olarak adlandırılmıştır ve altında yatan unsurlar çok çeşitli olup başta diyaliz hastalarında rastlanan malnutrisyon-inflamasyon-sendromu, birbirine rakip risk faktörlerin zamanlama farkı, değişmiş fizyopatoloji ve çalışmaları etkileyen seçim biyaslarını içermektedir. Ters epidemiyoloji olgusu hastaya yaklaşımı ve tedavide izlenecek hedef değerlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu yazı ters epidemiyolojinin altında yatan konseptin açığa kavuşturulmasını ve konuyla ilgili yayımlanan güncel klinik çalışmalarının derlenmesini amaçlamaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kardiyovasküler, Risk, Diyaliz, Ters, Epidemiyoloji

ABSTRACT

Patients with end-stage-renal disease (ESRD) experience a high cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors such as obesity, hyperlipidemia and hypertension are very common. Recent epidemiological research has revealed that the association between mortality and traditional cardiovascular risk factors has been altered and inverted in ESRD patients in a sense that a low body-mass-index, a low blood pressure or low plasma cholesterol concentrations are associated with an increased mortality. In addition, low plasma creatinine, homocysteine, uric acid, advanced glycation end products, leptin and adiponectin concentrations are indicators of a high mortality instead of the lower mortality seen in the normal population. These findings have been referred to as reverse epidemiology in the literature and the underlying causes are multifactorial comprising the malnutrition-inflammation-syndrome, timing of competitive risk factors, altered pathophysiology and the impact of multiple selection biases of the studies. In the presence of reverse epidemiology, the approach to the patients and the definition of target values for therapy are difficult. In this article an attempt is made to enlighten the concept of reverse epidemiology and to review the current available literature.

KEY WORDS: Cardiovascular, Risk, Dialysis, Reverse, Epidemiology

Ferruh ARTUNÇ

Tübingen Üniversitesi Dahiliye Kliniği,
Nefroloji ve Hipertansiyoloji Alt Bilim
Dalı, Tübingen, Almanya

Geliş Tarihi : 04.02.2011

Kabul Tarihi : 30.04.2011

Yazışma Adresi:

Ferruh ARTUNÇ

Tübingen Üniversitesi Dahiliye Kliniği,
Nefroloji ve Hipertansiyoloji Alt Bilim Dalı,
Tübingen, Almanya

Tel : +4970712982711

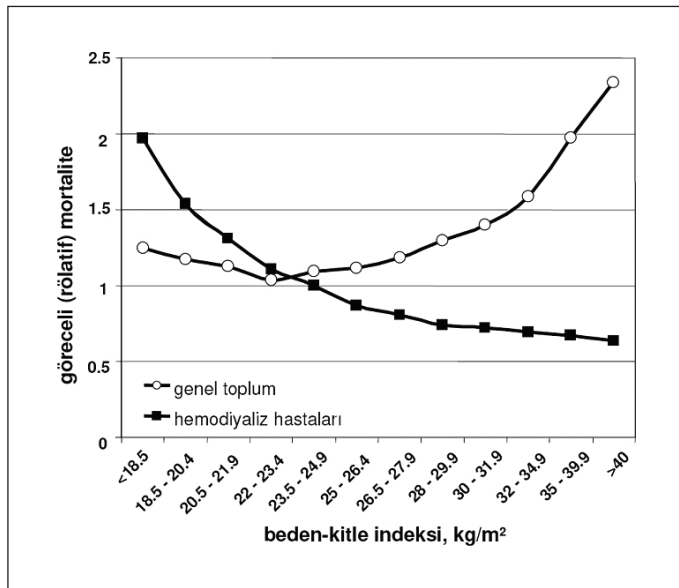
E-posta : ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de

GİRİŞ

Klasik ya da geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasında şişmanlık, hiperlipidemi ve hipertansiyon en başta gelmektedir. Bunlar 1948'den beri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Framingham kasabasında yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konulmuş ve toplum bilincine yerleşmiştir (1). Son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda çok sayıda kardiyovasküler risk faktörleri bulunmaktadır ve kardiyovasküler mortalite oldukça yüksektir (2). Yıllık mortalite oranı yüzde 20'yi aşan hastaların büyük bir bölümü diyalize girdikten sonra ilk beş yıl içerisinde kaybedilmektedirler. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerin mortalite ile tamamıyla değişik bir ilişki içinde bulunduğunu ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerin bu hasta kitlesine uygulanamayacağını göstermişlerdir (3-5). Bu durum, tedavide izlenecek hedef değerlerin belirlenmesini ve hastaya yaklaşımı güçleştirmiştir. Mevcut derlemede bu bulgular açıklanıp tartışılacaktır.

Beden Kitle İndeksi ve Mortalite

Genel toplumda beden kitle indeksi (BKİ) ile mortalite arasındaki ilişki "u" şeklinde olup en düşük mortalite BKİ 25 civarında görülmektedir (Şekil 1) (6). Diyaliz hastalarında BKİ ile mortalite arasındaki ilişki ters dönmekte ve ikisi arasında negatif doğrusal bir ilişki ortaya çıkmaktadır (şekil 1). Bu olguya ilk kez 1982'de Fransa'da yapılan bir çalışmada (8) ve ondan sonra birçok değişik çalışmada (7, 9, 10, 11, 12) ve son olarak



Şekil 1: Beden-Kitle-İndeksi ile göreceli mortalite arasındaki ilişki. Veriler (6) ve (7)'den uyarlanmıştır.

Genel toplum için veriler ABD'de 14 yıl boyunca izlenen yaklaşık 1 milyon sağlıklı kişiyi kapsayan bir kitleden elde edilmiştir (6). Kıyaslanan grup çeşitli ülkelerden gelen ve DOPPS çalışmasında 4 yıl boyunca takip edilen toplam 9500 hemodiyaliz hastalarıdır (7).

Güney Avrupa'da yürütülen bir çalışmada da (13) rastlanmıştır. Yüksek BKİ'nin düşük mortaliteye eşlik etmesi sadece en ağır ve yaşlı hastalarla sınırlı kalmayıp, aynı derecede komorbiditesi düşük ve genç hastalarda da gözlenmiştir (7). Netice olarak yüksek BKİ değerinin diyaliz hastalarında koruyucu bir etkiye sahip olduğu varsayılabilir.

BKİ beden bileşimini tam yansıtmadığı için Beddhu ve ark. yüksek BKİ'nin koruyucu etkisinin yağ ya da kas kitlesine bağlı olup olmadığını araştırmıştır (14). Hastalar hem BKİ'ye göre (normal < 25, yüksek > 25) hem de kas kitlesine yansıtan idrar kreatinin atılımına göre (düşük <0,55 g/gün, yüksek >0,55 g/gün) dört ayrı grupta incelenmiştir. Toplam 70028 hastayı kapsayan çalışmada 4 yıllık takip sonrası sağkalımın bu dört grup arasında birbirinden dereceli bir farkla ayrıldığı gösterilmiştir: en yüksek sağkalım (yaklaşık %40) aynı zamanda yüksek BKİ'li ve yüksek kreatinin atımlı hastalarda bulunurken en düşük sağkalım (sadece %20) hem düşük BKİ hem de düşük kreatinin atımlı hastalarda tespit edilmiştir. Bu iki uç grubun arasında sağkalım normal BKİ'li ve yüksek kreatinin atımlı hastalarda %36, yüksek BKİ'li ve düşük kreatinin atımlı hastalarda ise %26 olarak bildirilmiştir (14). Normal BKİ'li ve yüksek kreatinin atımlı grup referans alındığında göreceli ölüm risk oranı yüksek BKİ'li ve yüksek kreatinin atımlı grupta 0,85, yüksek BKİ'li ve düşük kreatinin atımlı grupta 1,14 ve hem düşük BKİ hem de düşük kreatinin atımlı grupta 1,24 olarak hesaplanmıştır. Yazarlar bu sonuçları yüksek BKİ'nin sadece kas kitlesi yüksek olan hastalarda koruyucu etkiye sahip olduğu yönünde yorumlamışlardır, ancak düşük kas kitlesi olan hastalarda yüksek BKİ'nin yine de mortaliteyi düşürdüğü gözden kaçmamalıdır. Bu bulguyu hem yağ hem de kas kitlesinin yüksek BKİ'nin koruyucu etkisinde rol oynadığı ve bu dokuların etkisinin aditif olduğu şekilde yorumlamak lazımdır.

Bir başka çalışmada, diyaliz hastalarındaki yağ kitlesi kızılötesi spektrometri ile ölçülüp hastaların sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir (15). Bu prospektif çalışmada, 535 hasta 30 ay boyunca takip edilmiş ve en yüksek sağkalım yağ oranı %24 - %36 olan hastalarda görülmüştür. Yağ oranı %12'nin altında olan hastalarda ise sağkalım en düşük, yağ oranı %36'nın üzerinde bulunan obez hastalarda da sağkalım biraz düşük bulunmuştur. Takip boyunca yağ kitlesini arttıran hastalarda mortalite yağ kitlesini koruyan ya da kaybeden hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Aynı gruptan gelen yeni bir çalışmada yağ kitlesinin protektif yanı tekrar ortaya konulmuştur (16).

Vücuttaki yağ kitlesinin dağılımı ve özellikle karın bölgesindeki visseral yağ kitlesi kardiyovasküler risk için önemi genel toplumdaki gibi diyaliz hastaları için de söz konusudur. Yeni bir çalışmada, visseral yağ kitlesinin ölçüsü olarak kabul edilen bel çevresinin diyaliz hastalarında da mortalite ile pozitif ilişkide bulunduğu gösterilmiştir (17). Adı geçen çalışmada BKİ bel çevresi ile yüksek bir korelasyon gösterirken (r=0,68), BKİ mortalite ile bilinen negatif ilişkiyi sergilemiştir. Bu bulgu

BKİ'nin yağ kitlesi yanı sıra önemli derecede kas kitlesini de yansıttığını göstermektedir.

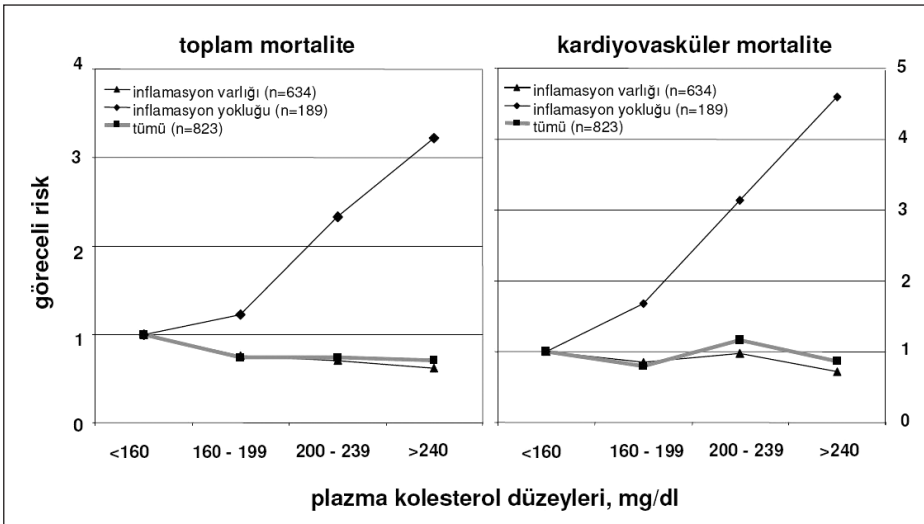
Çalışmaların büyük bir kısmı çoğunlukta olan hemodiyaliz hastaların üzerinde yürütülmüştür. Periton diyaliz hastalarında BKİ ile mortalite arasındaki ters dönmüş ilişki hemodiyaliz hastalarında gibi net değildir (18). Bu konudaki çalışmaların bazıları yüksek BKİ'nin düşük mortaliteye eşlik ettiğini bildirirken (19, 20), bazıları da yüksek BKİ'li hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir (21;22). Bu olgunun altında yatan nedenlerden biri periton diyaliz hastalarında yüksek BKİ varlığında (>30 kg/m²) gerekli diyaliz dozunun uygulanamaması olabilir. Hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi periton diyaliz hastalarında da en düşük mortalite yüksek kas kitlesi olan hastalarda (idrardaki kreatinin atılımı >0,64 g/gün) görülmektedir (23).

Plazma Kolesterolü ve Mortalite

BKİ yağ kitlesi gibi plazma kolesterol düzeyleri ile de korelasyon göstermektedir (24). Diyaliz hastalarında plazma

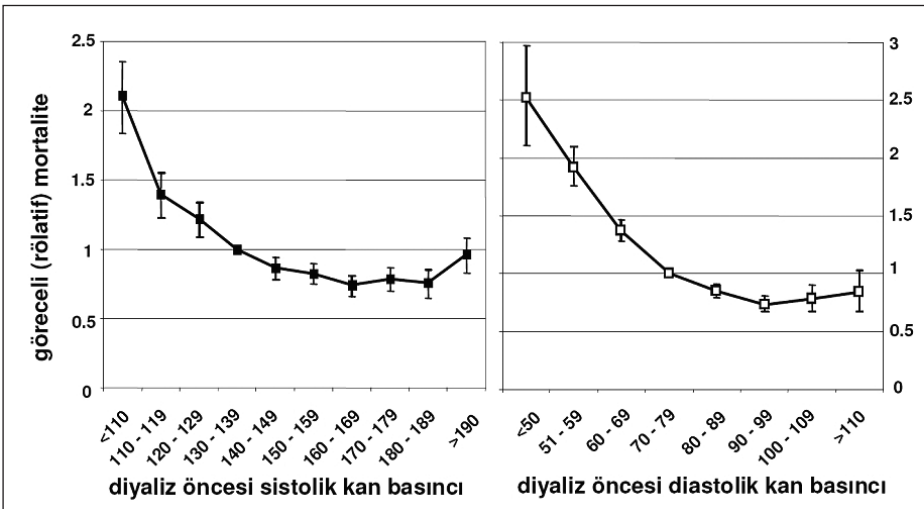
kolesterol düzeyleri ile mortalite arasında yine ters dönmüş bir ilişki bulunmakta ve mortalite düşük kolesterol düzeylerinde büyük bir artış göstermektedir. Bu olguyu bildiren ilk çalışmada toplam kolesterol seviyesinin <150 mg/dl olan hastalarda kaba mortalite 1,5 ile 2,5 kat daha yüksek olduğu (8, 25) ve bu katsayı toplam kolesterol seviyelerinin <100 mg/dl'nin olan hastalarda 4,2'ye kadar çıktığı gözlenmiştir (25). Bu konuda en büyük çalışma Kilpatrick ve ark. (24) tarafından yapılmıştır ve yazarlar 15859 diyaliz hastasında hem toplam kolesterol hem de LDL kolesterolün 3 yıllık mortalite ile ters dönmüş bir ilişkisi olduğunu ve çeşitli komorbiditelere uyarlanmasından sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir.

Liu ve ark. (26) diyaliz hastalarında görülen düşük kolesterol düzeylerinin kronik inflamasyona ve malnutrisyona bağlı olduğunu ve artmış mortalitenin bundan kaynaklandığını varsayıp çalışmalarında diyaliz hastalarını inflamasyon olup olmadığına göre ikiye ayırmışlardır (Şekil 2). Inflamasyon varlığında plazma kolesterol düzeyleri toplam ve kardiyovasküler mortalite ile bilinen ters dönmüş ilişkide bulunduğunu, ancak bu ilişkinin



Şekil 2: İnflamasyona göre plazma kolesterol ile mortalite arasındaki ilişki. Veriler (26)'dan uyarlanmıştır.

Inflamasyon varlığında plazma kolesterol ile mortalite arasındaki ilişki negatif bulunurken inflamasyonsuz hastalarda bu ilişki pozitif dönmüştür. 823 hastadan oluşan kohortta inflamasyonlu hastalar büyük bir çoğunlukta buldukları için (n=634) tüm kohort ele alındığında negatif bir ilişki hakimdir.



Şekil 3: Diyaliz öncesi sistolik ve diastolik kan basıncı ile mortalite arasındaki ilişki. Veriler (33)'den uyarlanmıştır.

inflamasyon yokluğunda pozitif olduğunu saptamışlardır. Ancak bu son bulgu toplam 823 hastadan oluşan kohortun sadece ufak bir bölümünde geçerli olup (189 hasta veya %23) toplam kitle göz önüne alındığında yine ters dönmüş ilişki ağırlığını korumuştur.

Periton diyaliz hastalarında da düşük toplam kolesterolün (<125 mg/dl) artmış mortaliteye eşlik ettiği bildirilmiştir (27).

Kan Basıncı ve Mortalite

Yüksek kan basıncının morbidite ve mortalite ile pozitif ilişkisi genel toplumdaki gibi hemodiyaliz hastalarında apaçık değildir. Bununla ilgili sayısı 25'i aşan ve toplam >100000 hastayı kapsayan birçok çalışma mevcuttur (28). Bu çalışmaların bazılarında kan basıncının mortalite ile hiçbir ilişkisinin olmadığı (29, 30) bazılarında pozitif bir ilişkisi olduğu (8, 31) veya ters dönmüş bir ilişki içinde olduğu (Şekil 3) (32, 33) gösterilmiştir. Li ve ark. çalışmasında (34) prediyalitik sistolik kan basıncı ile mortalitenin arasındaki ilişkisinin "u" şekline benzediği ve 3 yıllık mortalitenin prediyalitik sistolik kan basıncı 160 - 179 mm Hg arasında en düşük olduğunu, 120 mm Hg'dan düşük hastalarda ise 3 kat ve 200 mmHg'dan yüksek hastalarda da 1,2 - 1,5 kat arttığını bildirmişlerdir (34). Diyastolik kan basıncı ile mortalite arasında bazı çalışmalar negatif bir ilişki bildirirken (35, 36) yeni bir çalışmada bu ilişkinin "u" şeklinde olduğu gösterilmiştir (33). Çalışmaların ortak sonucu mortalitenin özellikle düşük diyastolik değerlerde (< 70 mmHg) anlamlı derecede (1,5 - 3 kat) artmış olmasıdır.

Periton diyalizi hastalarında kan basıncının mortalite ile ilişkisi yeni bir çalışmada araştırılmıştır (37). Çalışmanın kuvvetli tarafı takip süresinin 6 yıla kadar uzamasıdır; buna karşın hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan çalışmalar sadece 1 (32,33) ile 3 (35, 36) yıllık takip süresine dayanmaktadır. Bu çalışmada yüksek sistolik kan basıncı ilk yılda düşük mortaliteye eşlik ederken, ikinci ila beşinci yıla kadar mortalite ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı ve altıncı yıldan itibaren yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (37). Ancak bu ilişkiye böbrek nakil listesinde yer alan hastalardan oluşan alt grupta rastlanmamaktadır.

Kreatinin ve Mortalite

Serum kreatinin düzeylerinde hafif bir yükselme normal toplumda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (38). Diyaliz hastalarında ise düşük serum kreatinin düzeyleri daha yüksek mortaliteye eşlik ettiği eski çalışmalarda da göze çarpmıştır (8, 25). Beddhu ve ark.nın yaptığı yeni bir çalışmada (39) hemodiyaliz hastalarının sağkalımı kreatinin seviyeleriyle ilişkilendirilmiş ve yüksek kreatinin seviyeleri ile (> 12,4 mg/dl) seyreden hastalarda en düşük, kreatinin düzeylerinin < 8,7 mg/dl'den düşük olması halinde ise yüksek bir mortalite bulunmuştur. Periton diyaliz hastalarında da kreatinin seviyelerinin mortalite ile ters dönmüş bir ilişkide bulunduğu gösterilmiştir (40), bu bağlamda Türkiye'den elde edilen veriler de bunu desteklemektedir (41).

Ters Epidemiyolijinin Diğer Örnekleri

Diyaliz hastalarında bulunan ters dönmüş epidemiyoloji diğer kardiyovasküler risk faktörleri için de bulunmuştur. Bunların arasında plazma homosistein düzeyleri (42, 43), ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) düzeyleri (44), serum leptin düzeyleri (45), serum adiponektin düzeyleri (46, 47, 48) ve ürik asit yer almaktadır (49).

Plazma homosistein düzeyleri son on ila yirmi yıl içerisinde yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yüksek düzeylerdeki homosistein endotelial disfonksiyona yol açabilmekte ve normal toplumda artmış bir mortaliteye eşlik etmektedir (50). Aynı zamanda diyaliz hastalarında homosistein düzeylerinin çoğunlukla yüksek olduğu bildirilmektedir. Kalantar-Zadeh ve ark. (43) çalışmalarında ortalama homosistein düzeylerinin 367 diyaliz hastasında $24 \pm 12 \mu\text{mol/l}$ olduğunu (normal 6 - 12 $\mu\text{mol/l}$) ve beslenme durumunu yansıtan parametreler ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. En yüksek korelasyon kas kitlesini temsil eden serum kreatinin düzeyleri ile sergilemiş, buna karşın BKİ ile anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu çalışmada, düşük homosisteinli hastalar çeyreğinde (serum düzeyleri $14 \pm 3 \mu\text{mol/l}$) kaba ve beslenme parametrelere uyarlanmış mortalitenin diğer hastalara göre 2,2 - 2,3 kat arttığı gösterilmiştir.

Ters Epidemiyolijinin Nedenleri

Malnutrisyon ve İnflamasyon

Ters epidemiyolojinin açıklanmasında çeşitli ögeler etkin olmaktadır (Tablo I). Başta ters epidemiyoloji, hastaların bedensel rezervlerinin tükenmesini yansıtmaktadır. Diyaliz hastalarının çoğunda eksik beslenme ve kronik inflamasyon onların adeta erimesine yol açmaktadır. İngilizce literatüründe "wasting" ile anılan bu olgu, kendisini düşük BKİ ve düşük

Tablo I: Ters epidemiyoloji olgusunun altında yatan unsurlar. (51)'den uyarlanmış.

Erime ("wasting") ve malnutrisyon-inflamasyon-kompleks sendromu
Birbirine rakip risk faktörlerin zamanlama farkı
Seçilim ve sağkalım biyası (yan tutma)
Üremi toksinlerin yağ kitlesinde absorbe olması
Endotoksin-lipoprotein hipotezi (52)
Yağ kitlesine eşlik eden anti-inflamatuvar sitokinler, örneğin adiponektin
Üremik ortamda değişmiş arteriyoskleroz
Ters dönmüş sebebiyet (reverse causality, 53)
İnsanlık tarihinin doğal epidemiyolojisi (54)

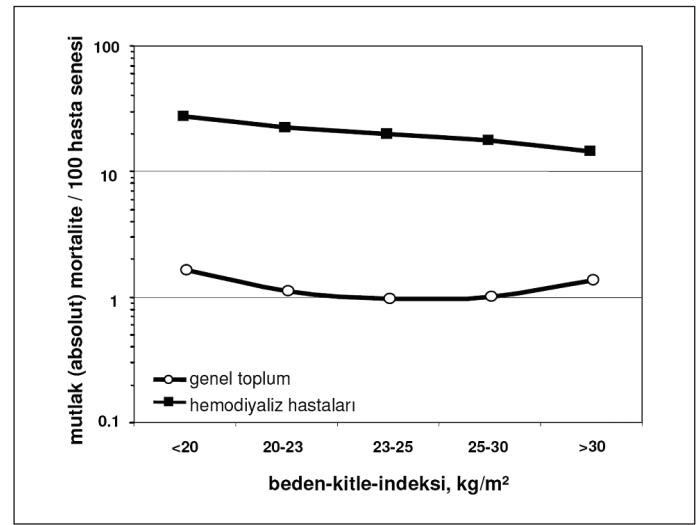
serum albumin düzeyleri ile göstermektedir. Uzun zamandan beri hipoalbumineminin diyaliz hastalarında artmış toplam ve kardiyovasküler mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu bilinmektedir (25, 40, 55, 56). Bu C-reaktif protein (CRP) düzeyleri için de geçerlidir, ancak bu düzey mortalite ile daha zayıf ilişki içindedir (39, 57). Diyaliz hastalarında sıkça görülen kronik inflamasyon, iştahsızlığa ve eksik beslenmeye yol açtığı için malnutrisyon ve inflamasyon birbirini çoğu zaman izlemekte (malnutrisyon ve inflamasyon kompleks-sindromu) ve her ikisi de beslenmeyi yansıtan parametreleri aynı yönde etkilemektedirler. Bu bağlamda hipoalbuminemi, hem eksik protein alımı ile hem de kronik inflamasyona bağlı düşük hepatik sentez ile açıklanabilir. Buna benzer bir şekilde, beslenme durumu ile ilişkisi olan başka parametrelerde de düşüş meydana gelmektedir ve artmış mortalite ile asosasyon ortaya çıkmaktadır. Bu olgu özellikle plazma kolesterol için geçerli olup, serum kreatinin, homosistein, ürik asit ve AGElerin ters epidemiyolojisini de izah edebilir.

Malnutrisyon ve inflamasyon kompleks-sindromunun tanımı kesin olmasa da ana öğeleri hipoalbuminemi, düşük BKİ ve yüksek inflamasyon belirteçleri olarak kabul edilebilir. Her ne kadar malnutrisyon ile inflamasyon örtüşse de, parametrelerin tümü aynı şekilde ve derecede değişime uğramamaktadır. Adı geçen Liu ve ark. çalışmasında (26) CRP, serum albumin ve interleukin-6' parametreleri dikkate alındığında, hastaların %77'sinde malnutrisyon ve inflamasyon bulunurken, sadece yüzde %12'sinde üç parametrede aynı zamanda yükselme izlenmiştir. Başka bir çalışmada, yüksek BKİ, yüksek yağ ve yağsız vücut kitlesinin yanı sıra, yüksek serum albumin, transferrin, kreatinin ve leptin düzeylerine eşlik ederken, inflamatuvar sitokinlerin BKİ ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (58). Beddhu ve ark. (39) BKİ, serum kreatinin ve serum CRP düzeylerinin mortalite ile birbirinden bağımsız bir ilişkide bulduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle malnutrisyon ve inflamasyon kompleks-sindromunun tanısı tek bir belirtece dayandırılmaz.

Malnutrisyon ve inflamasyon kompleks-sindromunun tetiklenmesinde, ekstrakorporal dolaşım veya sentetik damar yolları (goretaks veya kateter) başta gelmekte, ayrıca ileri derecede kalp yetmezliği de büyük rol oynamaktadır. Diyaliz hastası olmayanlarda kardiyak kaşeksi olarak da bilinen bu durumda, çok sayıda inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi gözlenmiştir (59).

Risk Faktörlerinin Zamanlama Farkı

SDBY'li hastalarda yüksek BKİ veya hiperlipideminin koruyucu bir etkiye sahip olduğu gözükse de, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin, normal toplumdaki gibi diyaliz hastalarına da zararlı olmadığı söylenemez. Ancak diyaliz hastalarındaki sağkalım fevkalade düşük olduğu için kısa vadede eksik beslenme veya düşük tansiyon daha ölümcül bir durumu yansıtmakta ve geleneksel kardiyovasküler risk



Şekil 4: Beden-Kitle-İndeksi ile mutlak mortalite arasındaki ilişki. Veriler (6) ve (7)'den uyarlanmıştır.

Genel toplumdaki ve diyaliz hastalarındaki mortaliteyi doğrudan kıyaslamak amacıyla mutlak mortalite 100 hasta yılı başına logaritmik bir skalada gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastaları BKİ'si yüksek olsa da genel toplumdaki bir bireye göre en az 10 ila 20 kat daha yüksek bir mortalite riskine maruzdur.

faktörlerin uzun vadeli zararlarını örtmektedir. Dolayısıyla ters dönmüş epidemiyoloji birbirine rakip risk faktörlerin farklı zamanlamasından ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin mortaliteyi gecikmeli arttırdığından kaynaklanmaktadır (3). Normal toplumda yüksek BKİ ile ölüm riski, takip süresinin uzaması ile artarken, düşük BKİ'li kişilerde ilk yıllarda görülen artmış ölüm riski uzayan takip süresi ile azalmaktadır (61). Şekil 1'de gösterilen ve BKİ ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda takip süresi normal toplumda 14 yıl iken (6) diyaliz hastalarında ancak 4 yılı bulmuştur (7). Takip süresi çıkartılıp mortalite 100 hasta yılına indekslendiğinde, diyaliz hastalarındaki yüksek mortalite çarpıcı bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Şekil 4). Bu yüksek mortalite karşısında yüksek BKİ düşük BKİ'ye göre koruyucu etkiye sahip olsa da, normal toplum ile kıyaslandığında mortalite aynı BKİ sınıfındaki diyaliz hastaları için 10-20 kat daha yüksektir.

Üremik Ortamda Değişmiş Arteriyoskleroz

Ters dönmüş epidemiyolojiyi açıklayan başka bir unsur da üremik bir ortamda fizyopatoloji ve beraberinde kardiyovasküler risk faktörlerin değişime uğramasıdır. Kronik inflamasyonun veya kalsifikasyonun, arteriyosklerozun ilerlemesinde plazma kolesterol düzeylerinden daha önemli rol oynadığı varsayılabilir. Bunun ipuçları ilk kez diyaliz hastalarında yapılan ve plazma kolesterolü düşürmenin yararlarını araştıran 4 D çalışmasında görülmüştür (61). Adı geçen çift körlü, plasebo kontrollü ve randomize çalışmada, 20 mg/gün atorvastatin ile plazma LDL kolesterol düzeylerinin 75 mg/dl'nin altına düşürülmesine

rağmen, kardiyak ölüm, inme ya da miyokard infarktüsünden oluşan birleşik sonlanım noktası azaltılmamıştır. Aynı sonuç 2009 yılında yayınlanan ve Türk katılımı ile gerçekleşen AURORA çalışmasında da görülmektedir (62). Bu konuda en son yürütülen ve periton diyaliz hastalarını da kapsayan SHARP çalışması, plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin SDBY’li hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmadığını tekrarlar, çalışmaya aynı zamanda dahil edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda (ortalama GFR 27 ml/min/1,73m²) ise, kolesterol düşürülmesinin normal toplumdaki gibi koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (63). Bu önemli gözlem kronik böbrek yetmezliğinin, diyaliz evresine ilerlemesinde arteriyoklerozun fizyopatolojisinde köklü değişimler meydana geldiğini göstermektedir.

Bu değişimler arasında en yaygın ve çarpıcı olanı medya kalsifikasyonudur ve bu medya tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin osteoblast özelliklere sahip bir hücre tipine dönüşmesinden kaynaklanmaktadır (64). Kalsifikasyon sonucunda damarların rijiditesi artmakta ve perfüzyon kritik bir şekilde kalp debisine ve kan basıncına bağlanmaktadır (65). Bu yüzden düşük kan basıncı, kritik iskemiler doğurabilmekte ve hastaları tehdit edebilmektedir (örneğin diyaliz sonrası sıvı çekimine bağlı olarak). Diyaliz hastalarında sıkça görülen ani kardiyak ölümler (66) bununla izah edilebilir. Buna karşın lipid ve kolesterolden zengin plakların rüptürü ile meydana gelen akut miyokard enfarktüsü diyaliz hastalarında göreceli nadir bir olaydır. Dört yıllık takip süresine varan 4 D çalışmasında (61), miyokard enfarktüsü kardiyak ölümlerin sadece yüzde 22’sini oluştururken, ani kalp ölümü, ölümlerin yüzde 55’ini teşkil etmiştir. Yeni bir çalışmada insidan diyaliz hastalarında, 5 yıl içerisinde, kardiyovasküler olay olarak hastaların sadece yüzde 6 – 8,1’inde non-fatal miyokard enfarktüsü görülürken, aritmi, kalp yetmezliği, perikardit, miyokardit, pulmoner ödem veya arrest’e bağlı kalp ölümü 5 ile 7 kat daha sık görülmüştür (67). Sonuçta, plazma kolesterol düzeyleri, diyaliz hastalarındaki değişmiş arteriyosklerozda daha az bir rol oynamaktadır ve bu durum yukarıda bahsedilen statin tedavisinin diyaliz hastalarında etkili olmadığını da izah etmektedir. Bu değişimin kronik böbrek hastalığının hangi evresinde ve hangi faktörlere bağlı olarak meydana geldiği henüz bilinmemektedir.

Seçilim ve Sağkalım Biyası (Yan Tutma)

Diyaliz evresi, kronik böbrek hastalığının ilerlemesindeki sonlanım noktasını temsil etmekte ve bu döneme erişenlerin sayısı kronik böbrek yetmezliğinin toplumdaki yüksek prevalansına karşın çok düşük seviyededir (68). Bu konuda yeni yayınlanmış ve Türkiye’de gerçekleştirilen CREDIT çalışmasında (69), evre 1 ila 3 KBY’li hastaların prevalansı yüzde 5 civarında bulunurken, evre 4 ve evre 5 KBY’li hastaların prevalansı sadece yüzde 0,3 ve 0,2 olmuştur. Şu anda hakim olan görüş, diyaliz hastalarının kronik böbrek hastalığının progresyonunda, sağ kalan istisnai şahıslar olduğu ve progresyon süresince ölme riskinin diyaliz evresine erişme riskinden çok daha yüksek olduğu yönündedir

(3, 70). Diyalize erişen “talihli” şahıslarda böbrek hastalığının progresyonunda izlenen yüksek kardiyovasküler mortalite karşısında sağkalımı ve bununla birlikte seçilimi sağlayan faktörler tam olarak bilinmemekle beraber, bunlardan bazılarının genetik olabileceği düşünülmektedir (71). Ters epidemiyoloji konusundaki çalışmalar, sadece hayatta bulunan diyaliz hastaları üzerinde yapıldığı için seleksiyon (seçilim) biyasını özel bir şekli olan sağkalım biyasına tabidir ve bu olgu risk faktörlerin mortalite ile arasındaki ilişkisini doğrudan etkilemektedir.

Çalışmalara katılan bireyler arasında ayrıca bir sağkalım biyası mevcuttur; çünkü ele alınan kohortlar yeni diyalize giren (insidan) ve belli bir zaman diyalizde bulunan (prevalan) hastalardan oluşmaktadır. Mortalitenin insidan hastalarda hayatta kalmayı başaran prevalan hastalara göre daha yüksek olduğu varsayılabilir. Bu biyası azaltmak için bazı araştırmacılar, çalışmalarına en az iki ya da üç aydan fazla diyalize giren hastaları dahil etmişlerdir (16, 24).

Kan basıncı için görülen ters epidemiyoloji de seçim biyasıyla kısmen izah edilebilir. Kronik böbrek hastalığında hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyon gelişmekte ve bu evre 2 veya evre 3’te bulunan böbrek hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede arttırmaktadır. Ancak sağkalan ve diyalize erişen hastaların bir kısmında sistolik disfonksiyon geliştiğinde, kan basıncı normal seviyelere düşmektedir. Bu durum ciddi kardiyomiyopatinin göstergesi olup yüksek kan basıncını sürdürebilen hastalara kıyasla yüksek mortaliteyi beraberinde getirmektedir (28, 33).

İnsanlık Tarihinin Doğal Epidemiyolojisi

Bazı çevreler ters epidemiyolojiiyi insanın doğal epidemiyolojisi ile açıklamaktadırlar (3, 54). İnsanlık tarihinde geçmişte hayatı tehdit eden durumlar genellikle açlık, eksik beslenme ve enfeksiyonlar şeklinde olmuştur ve insan ömrü nadiren 30 yaşı aşmıştır. Bu faktörler yoksul ülkelerde halen düşük yaşam beklentisi ile ilişkilidir (72). Ancak son yüz yılda insanlık tarihinde elde edilen ve şimdiye kadar görülmemiş refah artışı sayesinde insan ömrü uzamış ve hastalık spektrumu değişerek kardiyovasküler hastalıklar ön plana çıkmaya başlamıştır. Dolayısıyla Framingham çalışmalarıyla ortaya çıkarılan kardiyovasküler risk faktörleri insanlık tarihinde yeni bir fenomen oluşturmakta ve diyaliz hastalarında görülen ters epidemiyoloji aslında insanın doğal epidemiyolojisi olarak algılanabilir. Bu bağlamda yüksek BKİ, hiperlipidemi veya yüksek kan basıncını kısa vadede sağkalımı iyileştiren faktörler olarak görmek mümkündür.

Ters Epidemiyolojiiyi Kapsayan Diğer Kitleler

Yüksek BKİ’nin mortalite ile arasındaki invers ilişki henüz diyaliz evresinde bulunmayan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalar için de gösterilmiştir (73). Öte yandan geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri KBY’nin meydana gelmesinde tartışmasız büyük bir rol oynamaktadırlar. KBY’nin ilerlemesi

sırasında, kardiyovasküler risk faktörlerinin mortalite ile aralarındaki ilişkilerin modifiye olduğu düşünülmektedir. 860 Amerikan gazisi üzerinde yapılan ve evre 3 ila evre 5 KBY'li hastaları içeren çalışmada kan basıncının mortalite ile arasındaki ilişkinin ters dönmesi sadece GFR'i < 30 ml/dk/1,73 m²'den düşük hastalarda bulunmuştur (74). SHARP çalışmasında, plazma kolesterol düzeylerini düşürmenin, henüz diyalize girmeyen ve ortalama GFR'i 27 ml/dk/1,73 m² olan KBY'li hastalarda mortaliteyi düşürdüğü tespit edilmiştir (63). Böbrek nakilli hastalarda diyaliz evresinde ters dönmüş geleneksel risk faktörleri tekrar ters dönerek mortalite ile normal toplumda gözlenen ilişkiyi sergilemekte ve yüksek BKİ, hiperlipidemi, hipertansiyon veya yüksek kreatinin düzeyleri artmış bir kardiyovasküler riske eşlik etmektedir (75).

Ters epidemiyoloji, diyaliz ve KBY'li hastalar dışında başka hasta kitleleri de kapsamakta ve yüksek BKİ'ye eşlik eden sağkalım avantajı, kalp yetmezlikli (76), kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (77), romatoid artritli (78) ya da AIDS'li hastalarda (79) da tespit edilmiştir. Bu hastalıkların ortak paydası prognozun uzun vadede kötü olması ve hastaların erimesine (wasting) yol açmalarıdır (80).

Ters epidemiyoloji kronik hastalıklar dışında bir akut hastalık nedeniyle hastanede tedavi edilen hastalar için de gösterilmiştir. İtalya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, hastanede tedavi boyunca gözlemlenen mortalite, yüksek BKİ ile azalırken (81), aynı yazarlardan benzer bir ilişki plazma kolesterol düzeyleri için de bildirilmiştir (82). Yoğun bakıma yatırılan hastalarda sadece düşük BKİ değerinin artmış bir mortaliteye eşlik ettiği bulunmuştur (83). 22 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde (84) yüksek BKİ'li, koroner revaskularizasyon gören hastalarda (hem PTCA hem cerrahi) hastane içi 30 günlük mortalite daha düşük bulunmuş ve bu düşük mortalite 5 yıllık takip sonrası da devam etmiştir.

Kısıtlamalar ve Eleştiri

Ters epidemiyolojiye değinen çalışmaların büyük bir çoğunluğu kayıt sistemlerinden edinilmiş retrospektif verilere dayanmaktadır ve bu yüzden toplanan bilgilerde eksiklikler olabilir. Ayrıca yukarıda belirtilen seçim biyasları ciddi derecede sonuçları etkilemektedir. Bu retrospektif çalışmalar çeşitli risk faktörlerin mortalite ile istatistiksel ilişkide bulunduğunu ortaya koyarken aralarında bir sebebiyeti asla kanıtlanamamaktadırlar. Yüksek BKİ'nin mortaliteyi gerçekten düşürdüğünü kanıtlamak için hastalarda BKİ'yi manipüle eden randomize çalışmalar gerekmektedir (örneğin beslenme durumunu veya kas kitlesini artırarak). Bu yaklaşım bazı araştırmacılar tarafından denenmiştir ve diyaliz hastalarındaki malnutrisyonun değişik yollardan (oral, enteral, parenteral) verilen beslenme ile iyileştirmeyi amaçlayan bir çok çalışma mevcuttur. 2005 yılında yayınlanan bir meta-analizde (85), bu çalışmalarda ancak serum albümin düzeylerin artırılabilirdiği, BKİ'nin veya klinik sonuçlarının iyileştirilmediği

gösterilmiştir. Aynı sonuçları 2010 yılında yayınlanan daha yeni bir derleme de vurgulamaktadır (86).

Ters epidemiyolojiyi ortaya koyan çalışmalarda eleştirilen başka bir unsur, takip süresinin çok kısa olması ve böylelikle sonuçların çarpıtılabileceğidir. Takip süresi çalışmalarının büyük bir çoğunluğu en fazla 4 veya 5 yılı kapsamakta ve bazı çalışmada bu süre 15 ay kadar kısa tutulmuştur (33). Takip süresinin uzaması ile ters epidemiyolojinin izlerinin silindiğini ve tekrar ters ve belki beklenen yöne döndüğünü Udyaraji ve ark. çalışması göstermektedir: 6 yıllık takip boyunca yüksek sistolik kan basıncı sadece ilk yılda düşük mortaliteye eşlik ederken, altıncı yıldan itibaren yüksek mortaliteye eşlik etmektedir (37). Öte yandan diyaliz hastalarındaki muazzam mortalite sebebiyle çalışmaların takip sürelerinin çoğu zaman daha uzun tutulmasının mümkün olmadığını hatırlatmak yerinde olur.

Bazı yazarlar ters epidemiyoloji kavramını fizyopatolojinin ters dönmesini ima ettiği için eleştirmişlerdir (87). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri normal topluma göre diyaliz hastalarında mortalite ile değişik, hatta ters dönmüş bir ilişki gösterse de bu kitlede uzun vadede zararsız olduğu söylenemez. Ancak diyaliz hastalarının üremik ortamda diğer risk faktörlerin ağır basması ile geleneksel risk faktörleri kısa vadede arka planda kalmaktadır. Bu bağlamda ters epidemiyolojiyi esas alarak geleneksel risk faktörlerinin ciddiye alınmaması ve tedavi edilmemesini destekleyen görüşler, geleneksel epidemiyolojiyi savunan kişiler tarafından eleştirilmektedir (88).

SONUÇ

Diyaliz hastalarının büyük bir kısmında, kardiyovasküler risk faktörlerin değişmesi ve başka bir anlam kazanması henüz alışılmamış bir gerçektir. Bu konuya açıklık getirmeyi amaçlayan prospektif çalışmaların sayısı çok azdır. Ancak statin ile plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin yararsız olduğu üç randomize çalışmada gösterilmiştir. Diyaliz hastalarındaki fevkalade yüksek mortalite karşısında özellikle düşük kolesterolü, düşük BKİ'li ve düşük kan basıncı hastalara daha çok özen gösterilmeli ve sağkalımı en etkili bir şekilde iyileştiren tedavi yönteminin, böbrek nakli olduğunun tekrar hatırlanması ve teşvik edilmesi gerekmektedir.

Teşekkür

Metnin hazırlanmasında katkıda bulunan sayın Prof. Dr. İlhan Günaydin'a (Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı), sayın Dr. Burcu Artunç'a ve sayın Doç. Dr. Hulusi Artunç'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. <http://www.framinghamheartstudy.org/>
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kid Dis* 1998; 32: 112-119
3. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kid Int* 2003; 63: 793-808
4. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY: Reverse Epidemiology: A spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005; 23: 57-63
5. Kopple JD: The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1257-1266
6. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr: Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105
7. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW: Body mass index and mortality in "healthier" as compared with "sicker" haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386-2394
8. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriés C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103-110
9. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006
10. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56:1136-1148
11. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80-88
12. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061-1066
13. Chazot C, Gassia JP, Di Benedetto A, Cesare S, Ponce P, Marcelli D: Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2871-2876
14. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366-2372
15. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 202-210
16. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Kim Y, Duong U, Bross R, Oreopoulos A, Luna A, Benner D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K: Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1060-1070
17. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group: Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265-1272
18. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP, Das NP, Gao SW, Perkins RM: Body mass index and peritoneal dialysis: "Exceptions to the exception" in reverse epidemiology? *Semin Dial* 2007; 20: 561-565
19. Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Rigby RJ, Campbell SB, Nicol DL, Hawley CM: Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2000; 20: 715-721
20. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL: Body mass index, dialysis modality, and survival: Analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 65: 597-605
21. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW: Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2894-2901
22. Stack AG, Murthy BV, Molony DA: Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among "large" ESRD patients in the United States. *Kidney Int* 2004; 65: 2398-2408
23. Ramkumar N, Pappas LM, Beddhu S: Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25: 461-469
24. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K: Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:293-303
25. 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
26. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451-459
27. Habib AN, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK, Goldfarb-Rumyantsev AS: The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2881-2892
28. Lacson E Jr, Lazarus JM: The association between blood pressure and mortality in ESRD-not different from the general population? *Semin Dial* 2007; 20: 510-517

29. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E: Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113-1117
30. Salem MM, Bower J: Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 737-740
31. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385
32. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287: 1548-1555
33. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD: Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: The 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005; 45: 811-817
34. Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG, Ofsthun NJ, Kuhlmann MK, Lazarus JM, Levin NW: The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 606-615
35. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K: Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212-1217
36. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790
37. Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, Rogers C, Nitsch D, Ansell D, Tomson CR: Blood pressure and mortality risk on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 70-78
38. Beilby J, Divitini ML, Knuiman MW, Rossi E, Hung J: Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. *Clin Chem* 2010; 56: 799-804
39. Beddhu S, Cheung AK, Larive B, Greene T, Kaysen GA, Levey AS, Rocco M, Sarnak M, Toto R, Eknoyan G; Hemodialysis (HEMO) Study Group: Inflammation and inverse associations of body mass index and serum creatinine with mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2007; 17: 372-380
40. Avram MM, Fein PA, Bonomini L, Mittman N, Loutoby R, Avram DK, Chattopadhyay J: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A five-year prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16 (1): 190-194
41. Sipahioglu MH, Aybal A, Unal A, Tokgoz B, Oymak O, Utas C: Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int* 2008; 28: 238-245
42. Wrono EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP: An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1106-1113
43. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD: A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 442-453
44. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C: Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 301-310
45. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M: Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1617-1622
46. Beige J, Heipmann K, Stumvoll M, Körner A, Kratzsch J: Paradoxical role for adiponectin in chronic renal diseases? An example of reverse epidemiology. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 163-173
47. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-141
48. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ: Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2599-2606
49. Lee SM, Lee AL, Winters TJ, Tam E, Jaleel M, Stenvinkel P, Johnson RJ: Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 29: 79-85
50. Bautista LE, Arenas IA, Peñuela A, Martínez LX: Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 882-887
51. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD: Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 57-69
52. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933
53. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Cooper RS: Reverse Causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 1-9
54. Lev-Ran A: Human obesity: An evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 347-362
55. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-736
56. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic parameters. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 91-98

57. Kawaguchi T, Tong L, Robinson BM, Sen A, Fukuhara S, Kurokawa K, Canaud B, Lameire N, Port FK, Pisoni RL: C-Reactive Protein and Mortality in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract* 2010; 117: 167-178
58. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Efrati S, Averbukh Z, Weissgarten J: Nutritional and inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. *J Ren Nutr* 2009; 19: 238-247
59. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL: Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059
60. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ: Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211-2219
61. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248
62. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-1407
63. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192
64. Abedin M, Tintut Y, Demer LL: Vascular calcification: Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1161-1170
65. Gusbeth-Tatomir P, Covic A: Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 97-107
66. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300-307
67. Trivedi H, Xiang Q, Klein JP: Risk factors for non-fatal myocardial infarction and cardiac death in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 258-266
68. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12
69. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Camsari T, Basci A, Serdengeçti K: A population-based survey of chronic renal disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (6): 1862-1871
70. Yerram P, Karuparthi PR, Hesemann L, Horst J, Whaley-Connell A: Chronic kidney disease and cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 178-184
71. Pernod G, Bosson JL, Golshayan D, Barro C, Forneris G, Martina G, Bonfant G, Hurot JM, Turc-Baron C, Jouet C, Theytaz J, Jeantet A, Wauters JP, Cordonnier D; Diamant Alpin Collaborative Dialysis Study Group: Phenotypic and genotypic risk factors for cardiovascular events in an incident dialysis cohort. *Kidney Int* 2006; 69: 1424-1430
72. WHO: Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. ISBN 978 92 4 156387 1; http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
73. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 581-591
74. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE: Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1257-1262
75. Chavalitdhamrong D, Danovitch GM, Bunnapradist S: Is there a reversal of reverse epidemiology in renal transplant recipients? *Semin Dial* 2007; 20: 544-548
76. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM: The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 55-61
77. Marti S, Muñoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J: Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006; 27: 689-696
78. Escalante A, Haas RW, del Rincon I: Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: Role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1624-1629
79. Thiebaut R, Malvy D, Marimoutou C, Davis F: Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults. Aquitaine Cohort, France, 1985-1997. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 633-639

80. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, Morley JE: Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 433-442
81. Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carbonin P, Bernabei R: Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2641-2644
82. Onder G, Landi F, Volpato S, Fellin R, Carbonin P, Gambassi G, Bernabei R: Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 115: 265-271
83. Tremblay A, Bandi V: Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest* 2003; 123: 1202-1207
84. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K: Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: A meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 442-450
85. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, Elia M: Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405
86. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Rosa F, Luciani G: Artificial nutritional support in chronic hemodialysis patients: A narrative review. *J Ren Nutr* 2010; 20: 213-223
87. Levin NW, Handelman GJ, Coresh J, Port FK, Kaysen GA: Reverse epidemiology: A confusing, confounding, and inaccurate term. *Semin Dial* 2007; 20: 586-592
88. Foley RN, Agarwal R: Hypertension is harmful to dialysis patients and should be controlled. *Semin Dial* 2007; 20: 518-522