

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
Doç. Dr. Mithat BAHÇECİ

**SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİ NEDENİ İLE HEMODİALİZ
VE CAPD TEDAVİSİ GÖREN NON-DİABETİK HASTALARDA İNSULİN
SENSİTİVİTESİ VE BETA HÜCRE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

129965

(YAN DAL UZMANLIK TEZİ)

129965

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mithat BAHÇECİ

Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3-42
GEREÇ VE YÖNTEM	43-45
BULGULAR	46-54
TARTIŞMA	55-57
ÖZET (TÜRKÇE)	58
ÖZET (İNGİLİZCE)	59
REFERANSLAR	60-77

ÖNSÖZ

İnsulin direnci kronik böbrek yetersizliğinde görülen bir tablodur ancak renal replasman tedavilerinin insulin direncini nasıl etkiledikleri tam olarak ortaya konulmamıştır. Bu çalışmada amacımız Sürekli Ayaktan Periton Dializi (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) uygulanan hastalar ile hemodializ uygulanan hastaların insulin direnci parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık. Eritropoetin tedavisinin insulin direncine olumlu etkilerinin olup olmadığını araştırmaya çalıştık. Ayrıca CAPD uygulanan hastalarda dekstrozu periton dializ sıvılarının insulin direncini olumsuz yönde etkileyip etkilemediğini ortaya koymaya çalıştık.

İhtisasım süresince bana yol göstererek desteklerini esirgemeyen, her konuda bana destek olan sayın hocalarım ; Rektör Prof. Dr Fikri CANORUÇ, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr Ekrem MÜFTÜOĞLU, Prof. Dr Halil DEĞERTEKİN, Prof. Dr.Bünyamin İŞİKOĞLU, Prof Dr Vedat Göral, Doç Dr M Emin YILMAZ, Doç Dr Orhan YAZANEL, Doç Dr Orhan AYYILDIZ, Doç Dr İsmail Hamdi Kara, Yrd. Doç Dr Mehmet DURSUN, Yrd. Doç Dr Kendal YALÇIN, Yrd. Doç Dr Abdurrahman İŞIKDOĞAN, ve tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç Dr Mithat BAHCECİ'ye ve fedakar eşime teşekkür ederim.

DR ALPASLAN TUZCU

GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek hastalarında insülin direnci mevcut olup bu durumun ateroskleroz ve yüksek kardiyovasküler mortalite oranı ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda periferik dokularda oluşan insülin direnci, glukoz entoleransına yol açabilir. Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda hemodializ ve CAPD tedavisinin insülin direncine etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmadaki amacımız CAPD ve hemodializ tedavisinin son dönem böbrek yetersizliğinde zaten var olan insülin direncine etkisini ve eritropoetin uygulanmasının insülin direncine etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

GLİKOZ HEMOSTAZI VE İNSULİNİN ROLÜ

Endojen veya eksojen insuline karşı biyolojik etkide bozulma insulün rezistansı olarak adlandırılır(1). İnsulün rezistansı obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ile ilgili olabileceği gibi bazı hastalıklarda (cushing sendromu ve feokromasitoma) , belirli bazı ilaçların kullanılması ile de oluşabilir (beta adrenerjik blokerler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, tiazid diüretikler) (2). İnsulün rezistansı glikoz entoleransı ve tip-2 diabetin önemli bir nedenidir (1). İnsulün rezistansı ile hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik damar hastalığı arasında etkileşim çok iyi açıklanmamış olmasına rağmen, elde edilen bulgular bu faktörlerle insulün rezistansının ilişkili olduğunu düşündürmektedir (3). İnsulün rezistansı ile ilgili bilgiler arttıkça toplum sağlığı açısından ne kadar önemli bir antite olduğu gün yüzüne çıkmaktadır.

Glikoz vücudun en önemli enerji kaynağıdır. Kan glikozu homeostatik mekanizmalar aracılığı ile göreceli olarak sabit tutulmaya çalışılır (70-110mg/dl). Kan şekeri arttığında insulün salınımı, azaldığında ise glukagon salınımı olur. Böylelikle kan glikozu azaltılır veya arttırılır. Kan glikozunun sıkı kontrolü hayati öneme sahiptir, çünkü beyinin tek enerji kaynağı glikozdur (4). Kas dokusu (iskelet kasları, düz kaslar ve kalp kasları) ve adipoz doku her ne kadar glikozu enerji kaynağı olarak kabul ederlerse de, kan glikozunun düşük olduğu durumlarda beyine daha fazla glikoz sağlayabilmek için yağ asitleri gibi alternatif enerji kaynaklarını da kullanabilirler. Glikoz beyine serbestçe geçip beyinin enerji ihtiyacını karşılayabilirken, kas dokusu, yağ dokusu ve diğer dokulardaki hücrelere glikoz girişi için insuline ihtiyaç vardır. Adı geçen hücrelerin hepsinin

yüzeylerinde insulin reseptörleri vardır. İnsulin reseptörler ile birleştiğinde bir glikoz transportörü olan GLUT-4 hücre içinden hücre yüzeyine yavaşır ve glikozu hücre içine alımını sağlar.

Yemekten sonra diyet ile alınan karbohidratlardan glikoz oluşturulur ve ince bağırsaklardan emilerek kan dolaşımına karışır. Yemek sonrası kan şekeri yükseldiğinde pankreasın beta hücrelerinden insulin salınımı olur. İnsulin glikozun kas dokusuna geçerek acil enerji ihtiyacını sağlar geri kalan glikoz ise sonradan kullanılmak üzere glikojen olarak depolanarak saklanır. İnsulin yağ dokusuna da glikoz girişini artırır, glikoz metabolizması sonucu oluşan gliserol yağ asitleri ile birleştirilir ve yağ dokusunda trigliserid olarak saklanır (4).

Glikoz hemostazında karaciğer çok önemli bir rol oynar. Post-prandiyal hiperglisemi oluştuğunda karaciğer hücrelerinde glikoz uptake'i artar. Gastrointestinal sistem tarafından emilen glikozun üçte ikisi karaciğerde glikojen olarak depolanır. Artan glikoz yağ asitlerine dönüştürülür ve yağ dokusunda trigliserid olarak depolanır (4). Ayrıca, karaciğer glikozdan amino asitlerin oluşturulmasında da rol oynar.

Açlık durumunda veya öğünler arasında, pankreastaki alfa hücrelerinden glukagon salınımı olur ve insulin salınımı baskılanır. Glukagon karaciğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanır böylelikle 1) Glikojenden glikoz oluşumunu (glikojenoliz), 2) Amino asitlerden glikoz oluşumunu yani glikoneojenezi artırır (4). Karaciğer böylelikle kan dolaşımına glikoz salınımını sağlar. İnsulin yokluğunda glikojen depoları tükenirse karaciğerde ve yağ hücrelerinde trigliseridler yıkılır ve alternatif enerji kaynağı olarak yağ asitleri dolaşıma verilir.

Karaciğer yeniden yemek yenilinceye kadar dolaşıma glikoz vermeye devam eder. Bir sonraki yemekle oluşan post-prandiyal kan şekeri yükselmesi ile birlikte insulin salınımı olur ve böylelikle glukagon sekresyonu ve hepatik glikoz atılımı baskılanır. İnsulin salınımı glikojenoliz ve glikoneojenezi baskılar.

İNSULİN REZİSTANSI, BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS

İnsulin rezistansında insulinin hepatik glikoz atılımını suprese edici etkisi, karaciğerden glikoz uptake'ini uyarıcı etkisi, kas ve yağ dokusunda glikoz utulizasyonunu arttırıcı etkisi bozulmuştur(4). İnsulin rezistansının etyolojisinde genetik ve çevresel olaylar rol oynamaktadır. İnsulin rezistansında insulin reseptörlerinin sayısında azalma, reseptörlerin affinitesinde azalma rol oynayabileceği gibi bir çok post-reseptör olay da bu durumdan sorumlu olabilir (2) Hiperinsulinemiden dolayı reseptörlerin down-regulasyonu insulin rezistansında sorumlu olabilir ancak olayın tam olarak anlaşılmasını sağlayamaz (5). GLUT-4 expressyonunda veya translokasyonunda oluşan bir defekt de insulin rezistansından sorumlu olabilir(6). Tranporter sayısında azalma insulin rezistansına yol açabilir.

İNSULİN REZİSTANSININ PATOFİZYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

- Tip 2 diabet beta hücre disfonksiyonu ve kas dokusu, karaciğer, böbrek ve yağ dokusunda insulin rezistansı ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu çalışmalar tip 2 diabetli hastaların çocuklarında beta hücre disfonksiyonu ve insulin rezistansının sık olarak görüldüğünü ortaya koymuştur. Beta hücre disfonksiyonu ve insulin rezistansının tip 2 diabetde önemli bir antite olduğu bilinmesine rağmen bu bozukluğun genetik orijinli olup olmadığı ve diğer etkileşim gösteren faktörlerle ilgili olup olmadığı net olarak ortaya konulamamıştır.

İnsanlarda insulin rezistansı denildiğinde hiperglisemik veya euglisemik klemp teknikleri ile net olarak ortaya konulabilen ile insulin aracılıklı glikoz kullanımında bozukluk olduğu anlaşılır(7). Sonuç olarak insulin rezistansı için yapılan temel araştırmalar insulin bağımlı glikoz kullanımında kas dokusu ve daha az olarak da yağ dokusunda tip 2 diabetli hastalarda azalmalar olduğu gösterilmiştir (8). İnsulin kas dokusunun glikoz uptake'ini artırdığı gibi yağ dokusunda lipolizi engeller, ayrıca glikoz üretimini de baskılar.

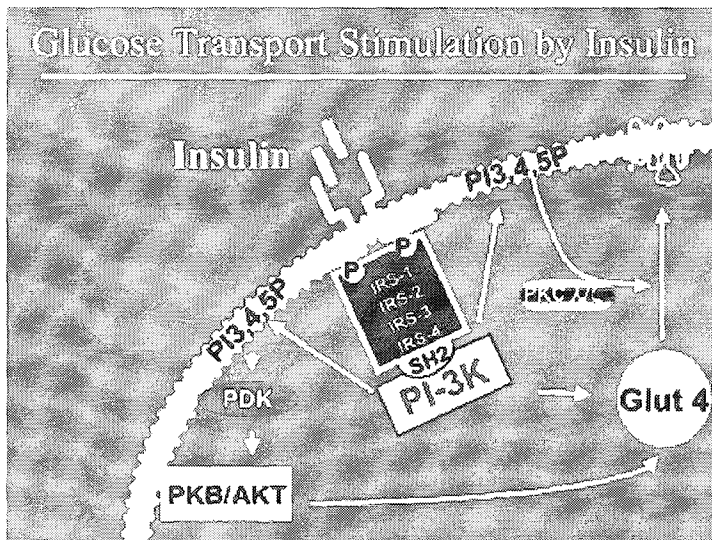
İnsulin rezistansının sık olarak birlikte olduğu obezite ve tip 2 diabetde hiperinsulinemik-euglisemik yöntemle belirlenen periferik glikoz kullanımı kontrol grubuna göre daha düşüktür. Tip 2 diabetli hastalarda açlık ve tokluk sırasında kas dokusu tarafından alınan glikoz miktarında yeterli insulin düzeyi olmamasına rağmen mutlak bir azalma yoktur (9,10). İnsulin rezistansına yatkınlık genleri araştırılırken, tip 2 diabetli hastaların birinci derece sağlıklı yakınlarında normal ağırlıkta olmalarına ve glikoz toleransları normal olmasına rağmen hiperinsulinemik-euglisemik klemp tetkikleri ile insulin rezistansı saptanmıştır (11-13). Hiperinsulinemik klemp tetkikleri ile insulin sensitivitesi saptanırken endojen glikoz üretiminin (çoğunlukla karaciğerde daha az olarak da böbrekte) insulin infüzyonu ile tümüyle baskılandığı farz edilerek hesaplanır (14,15). Vücutta glikoz üretiminin baskılanması için gerekli insulin miktarı dokuların glikoz alımı için gerekli insulin miktarından daha azdır. Bu durum karaciğeri daha az olarak ta böbrekleri glikoz hemostazı için kas dokusundaki insulin rezistansı kadar önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koyar. Tip 2 diabetli hastalarda açlık hiperglisemisi olmasına rağmen artmış bir glikoz üretimi söz konusudur (16-19). Tip 2 diabetli hastalarda endojen glikoz üretiminde normal veya artmış insulin seviyelerine rağmen endojen glikoz üretimi baskılanmamıştır (20,21). Bu iki gözlem tip 2 diabet patogenezinde endojen glikoz üretimine karşı oluşmuş insulin rezistansının önemli bir yeri olduğunu gösterir.

Karaciğer ve kas dokusundan sonra insulin etkisi için üçüncü önemli doku adipoz dokudur. İnsulinin uyarısı ile adipoz dokuya alınan glikoz alımı kas dokusuna oranla ihmal edilebilir düzeydeyken, adipoz dokuda insulinin lipolizi engelleyici etkisi daha ön plandadır. İnsulin rezistansı durumunda adipoz dokudan salınacak serbest yağ asitleri ve gliserol glikoz hemostazında önemli bir rol oynar. Serbest yağ asitlerinin ortamda olması ve kas dokusu tarafından tüketilmesi kas dokusunda insulin rezistansına yol açar (22-24). Serbest yağ asitlerinin anahtar enzimleri uyarması ve glukoneogenez için enerji sağlaması endojen glikoz üretiminin artmasına neden olur (25). Trigliseridlerin hidrolizi ile oluşan gliserol ise glukoneojenik bir maddedir (26). Sonuç olarak insulinin lipolitik etkisine karşı

oluşan rezistans fazla miktarda serbest yağ asidi ve gliserolün ortama salınmasına ve glikoz hemostazında bozukluklara yol açmaktadır.

Hiperglisemik-euglisemik klemp tetkikleri ile saptanan insulin rezistansında defektif insulin etkisinin kas dokusu ve karaciğerde daha ön planda olduğunu göstermiştir. Genetik yatkınlık, obezite ve fiziksel inaktivite kas dokusunda insulin rezistansının prediabetik peryotdaki nedenleri olarak sayılabilir. Yapılan bir çok çalışmaya rağmen insulin rezistansının genetik temeli çözülememiştir. İnsulin sinyal zincirindeki bazı bozukluklar insulin rezistansının genetik yatkınlıklarından sorumlu olabilir.

1-İnsulin sinyal zinciri: şekil-1 de basit olarak insulin reseptörünün sinyalizasyon basamakları gösterilmektedir. İnsulin sinyalizasyonu insulinin spesifik reseptörüne bağlanması ile oluşur. İnsulinin insulin reseptörüne bağlanmasından sonra reseptörün beta sub-ünitesi otofosforilasyona uğrar(27). İnsulin reseptörlerinin otoaktivasyonunun tip 2 diabetli hastaların kas dokusu ve karaciğer hücrelerinde bozulduğu bütün araştırmacılar tarafından saptanmasa bile çoğu araştırmacı tarafından bildirilmiştir(28-36). Bazı araştırmacılar obezitenin azalmış insulin reseptör aktivitesinin en önemli nedeni olduğunu öne sürmüşlerdir(30,37). Bu durum insulin reseptör aktivitesindeki azalmanın nedeninin obezite veya hiperinsulinemi ve hiperglisemi gibi metabolik değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil-1 İnsulin reseptörünün sinyalizasyon basamakları gösterilmektedir.

a) İnsulin reseptör substance (IRS proteinleri): IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4 gibi 4 adet protein tanımlanmıştır. Bu maddeler insulin uyarısı ile beraber fosforilizasyona uğrarlar ve fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI 3-kinaz) gibi maddelerle insulin reseptörleri arasında adaptör rolü oynarlar (38-41). IRS-1'i yok edilmiş sıçanlarda insulin rezistansının olduğu ancak hipergliseminin oluşmadığı gözlenmiştir (42). IRS-2 si yok edilmiş sıçanlarda periferik insulin etkisindeki bozukluklar ve beta hücre sekresyonundaki bozukluklar nedeni ile ciddi hiperglisemi oluşmuştur (43). Bu durum tip 2 diabetle büyük oranda benzeşmektedir dolayısı ile IRS proteinlerindeki bir bozukluk insulin rezistansına ve beta hücre sekresyon bozukluğuna yol açıyor olabilir.

b) PI 3-kinaz ve protein kinaz B(PKB): moleküler düzeyde insulin insulin reseptörlerinin aktivasyonunu ve IRS proteinlerinin fosforilizasyonunu sağlar. IRS proteinlerinin fosforilizasyonu PI 3-kinaz bağlanması ve aktivasyonu için gerekli bölgelerin oluşması sağlanmış olur. Aktive olmuş PI 3-kinaz PI 4 ve PI 4,5 fosfatın, PI 3,4 ve PI 3,4,5 fosfata (PIP_3) dönüşmesini sağlar. PIP_3 PKB/AKT(PKB/AKT transforming onkogen v-akt nin sellüler homologudur.) ve PDK-1'e (fosfatidilinozitol-3,4,5 fosfat dependent kinaz-1) bağlanır. (44). PKB/AKT ve PDK-1 plasma membranında bulunması PDK-1 in PKB/AKT nin 308 pozisyonundaki tirozinin fosforilizasyonunu sağlar. PKB/AKT böylelikle bir çok protein kinaz kaskatına etki ederek glikoz uptake' ini glikolizi, glikojen ve protein sentezlerini uyarır(45). PDK-1 PKB/AKT nin fosforilizasyonunu sağlamasının yanında protein kinaz C (PKC) nin izoformlarında fosforilizasyonunu sağlar (46,47). Bu durum insulinin uyardığı glikoz transportunun birbirinden farklı sinyalizasyon kaskatları aracılığı ile olabileceğini göstermektedir.PI 3-kinaz ve PKB gen mutasyonları insulin rezistansı olan bireylerde ve diabetik hastalarda incelenmiştir, tip 2 diabetli hastalarda PKB aktivasyonunun iskelet kaslarında azalmış olduğu gözlenmiştir (48). Bir başka çalışma ise PKB aktivasyonunun tip 2 diabetli hastaların iskelet kaslarında azalmadığını göstermiştir (49). Bir başka araştırmada zayıf ve obez tip 2 diabetli hastalarda IRS-1 fosforilizasyonu ve PI-3 kinaz aktivitesinde %50-60 lık bir azalma gözlenmiştir (50,51). İnsulin

sinyalizasyon kaskatı ve insulin direnci arasındaki ilişki tam olarak henüz aydınlatılamamıştır.

2- İnsulin rezistansı ve tip 2 diabete yol açması muhtemel genler: tip 2 diabetesin kalıtsal bir hastalık olduğu ikizlerde yapılan çalışmalar, ailesel özellik göstermesi ve bazı etnik gruplarda sık olarak gözlenmesi nedeni ile kabul edilmiştir. Bir çok gen ve genom insulin rezistansı ve tip 2 diabetesin nedeni olabileceği olasılığı için incelenmiştir.

insulin reseptörü : insulin reseptörünün allellerinde oluşan mutasyonlar çok ender olarak gözlenir ve ciddi insulin rezistansı sendromlarına yol açarlar (leprechaunism, Rabson Mendell sendromu gibi)(52,53). Bir allelde görülen insulin reseptör mutasyonları da ciddi insulin rezistansına neden olur (tip A insulin rezistansı). Bir çok insulin reseptör mutasyonu tip 2 diabetlilerde araştırılmıştır (Lys1068 Glu, Arg1152Gln, Val 1985Met) ve ancak %1-5 oranında bu mutasyonların varlığı gösterilmiştir (54-56). Hollanda da yapılan bir çalışmada Val1985Met mutasyonu varlığı araştırılmış ve % 5.6 oranında saptanmıştır(56). Bu göreceli olarak yüksek bir orandır, ancak diğer populasyonlarda aynı durum saptanmamıştır(54). İnsulin reseptör mutasyonlarının tip 2 diabetli hastalarda az bulunmasının nedeni hala saptanmamış bazı mutasyonların var olabileceğini düşündürmektedir.

IRS-1 ve 2 mutasyonları: IRS-1 ve IRS-2 mutasyonları insanlarda saptanmıştır ancak nondiabetikler ile diabetikler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(57,58). IRS mutasyonlarının insulin rezistansında çok önemli bir role sahip olmadıkları düşünülmektedir.

PI-3 kinaz mutasyonları: PI3-kinazın regülatör ve katalitik ünitelerinde bir çok isoformlarının olması nedeni ile PI3-kinaz genlerindeki mutasyonları saptamak zordur (59). İnsan iskelet kaslarında insulin tarafından farklı şekilde regüle edilen 4 farklı regülatör subünite varyantı saptanmıştır. İnsulin rezistansı olan İskandinavlarda PI 3-kinazın 326 kodonunda metyoninin yerine izolösinin aldığı bir mutasyon(met326Iso) araştırılmıştır. Mutasyonun heterozigot şekli bu populasyonda %30 oranında saptanırken homozigot şekli %2 oranında saptanmıştır. Homozigot mutasyonu olanlarda insulin sensitivitesinin azaldığı

gözlenmiştir(60). Aynı mutasyon Japon tip 2 diabetlilerde saptanmamıştır(61). Pima yerlilerinde bu mutasyonun insulin rezistansına yol açmadığı aksine pima yerlilerinin kadın popülasyonunda tip 2 diabetin gelişmesini engellediği saptanmıştır(62).

Diğer genlerdeki mutasyonlar: yukarıda söz edilen insulin sinyalizasyonun erken basamaklarının mutasyonları dışında karaciğer glikokinaz promoter, GLUT4 glikojen sentetaz, protein fosfataz-1 ve diğer bazı mutasyonlar saptanmıştır, ancak bu mutasyonlar birkaç vaka dışında insulin rezistansı ve tip 2 diabetle ilişkili bulunamamışlardır (63). Bir çok genin insulin rezistansında rol oynayıp oynamadıkları konusunda araştırılmaları gerekmektedir. Sonuç olarak insulin sinyalizasyon yolundaki heterozigot mutasyonlar insanlarda sık olarak gözlenir. Heterozigot mutasyonlar çoğunlukla insulin rezistansı ve tip 2 diabet oluşturmazlar. Ancak bu mutasyonlar homozigot olursa veya insulin sinyalizasyon yolunun diğer proteinlerindeki mutasyonlarla birlikte olursa veya obezite ile birlikte olursa insulin rezistansına yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durumda tip 2 diabetin polijenik patogenezinin açıklanmasını da kolaylaştırır.

İnsulin rezistansı ve tip 2 diabetde genom çalışmaları: yapılan çalışmalarda farklı genomlarla insulin rezistansı ve tip 2 diabet arasında birliktelik saptanmıştır, ancak bu çalışmalar belli etnik gruplarla yapıldığından gerçekten bütün tip 2 diabetlilerde bu genomlardaki mutasyonun varlığından söz etmek güçtür. Son zamanlarda 20. kromozom üzerinde hepatik nükleer faktör-1 genine yakın bir bölgede bulunan bir genomdaki mutasyonun tip 2 diabete yol açabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

3) inaktiviteye bağlı gelişen insulin rezistansı: obezite ve fiziksel eksersiz azlığı insulin rezistansının en önemli nedenlerindendir. Fiziksel eksersiz kilo kaybından ve vücut kompozisyon değişiminden bağımsız olarak insulin sensitivitesini düzelttiği gözlenmiştir. İskelet kaslarının çalıştırılması insulin sinyalizasyon yolunda ve özellikle glikoz taşıyıcılarında değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir (64). Tip 2 diabetlilerin insulin rezistansı olan çocuklarında 6 haftalık eksersiz hücrelere glikoz alımını ve glikojen sentezini arttırdığı gözlenmiştir(65). Fiziksel eksersizle glikoz taşıyıcıların artmasının yanında kan

akımının artması ve insulinin hedef dokularda konsantrasyonunun artması metabolizmayı olumlu yönde etkiler(66). Eksersiz insulinden bağımsız olumlu etkilerinden biride lokal bradikinin salınımı sağlayarak glikoz alımını stimule etmesidir (67). Ayrıca akut eksersiz sırasında adipozitlerin glikoz kullanımında artar(68). Genel olarak fiziksel eksersiz kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda insulin sensitivitesini artırır.

4) Obezite ile ilişkili insulin rezistansındaki moleküler olaylar: artmış vücut kitle indexi insulin sensitivitesini azaltır, ayrıca kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı insulin sensitivitesini artırır (69,70).

Serbest yağ asitlerinin obezite ile ilişkili insulin rezistansındaki rolü: serbest yağ asitleri yağ dokusundan lipoliz yolu ile salınırlar. İnsulin rezistansında ve obezite de plazmada serbest yağ asitlerinin artmış olduğu gözlenir. Obezite ile ilişkili insulin rezistansında insulinin azalmış bir antilipolitik etkisi söz konusudur(67). Obezlerde ve tip 2 diabetli hastalarda artmış sempatik aktivitede serbest yağ asitlerinin artışına neden olabilir (71,73). Serbest yağ asitleri karaciğer ve iskelet kasları tarafından alınırlar. Serbest yağ asitleri insulinin tersine hepatik glukoneogenezi artırır ve kas dokusu tarafından glikoz alımını ve oksidasyonunu engellerler(74,76). Serbest yağ asitlerinin yol açtığı insulin rezistansından artmış asetil COA ve glikoz oksidasyonunun serbest yağ asitleri tarafından inhibe edilmesi sorumludur (74,77). Glikoz-yag asidi siklusu Randle ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (74) Randle ve arkadaşları serbest yağ asitleri varlığının glikoz oksidasyonunu düzenlediğini öne sürmüşlerdir. Ancak son zamanlarda Wolfe ve arkadaşları tam tersine glikoz oksidasyonunun varlığının serbest yağ asidi oksidasyonunu serbest yağ asitlerinin mitokondriye geçişini engelleyerek azaltıldığını göstermişlerdir(78).

Obezite ile ilişkili insulin rezistansında leptinin rolü: obezite ile birlikte insulin rezistansında leptin çok ilgi çeken bir molekül olmuştur. Leptin adipositlerden salınan bir hormondur. Leptin hipotalamik bölgedeki reseptörleri ile etkileşerek enerji harcanmasını artırır ve doyumluk hissi oluşturur, böylelikle de kilo kaybını sağlar(79-81). Rodentlerdeki leptin eksikliği ve reseptör duyarsızlığı ciddi obezite ye, hiperinsulinizme ve hiperglisemiye neden olur.

Leptinin insulin rezistansına yol açıp açmadığı veya beta hücre fonksiyonuna nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılmamıştır.

Tümör nekrosiz faktör alfanın obezite ile ilişkili insulin rezistansındaki rolü: Spiegelman ve arkadaşları (82) $TNF\alpha$ nın obezlerde insulin rezistansına katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Bir çok çalışmada $TNF\alpha$ nın insulin sinyalizasyonunda bozukluklara yol açtığını göstermişlerdir(83-85). Bu çalışmaların çoğu izole hücre sistemlerinde yapılmıştır ve populasyon bazlı yapılan çalışmalarda bu veriler desteklenmemiştir(86,87). Tek bir populasyon çalışmasında obez premenapozal kadınlarda adipoz doku $TNF\alpha$ ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir.

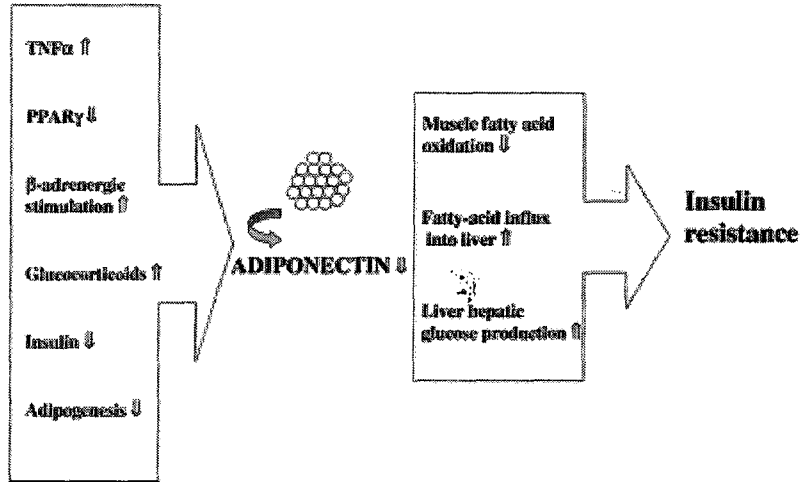
Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- γ (PPAR- γ) nın insulin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu üzerine olan potansiyel etkisi: thiazolidinedionlar insulin rezistansını prediabetiklerde ve diabetiklerde PPAR- γ 2 reseptörleri aracılığı ile azaltırlar. PPAR- γ 2 daha çoğunlukla adipositlerden, bağırsaktan ve makrofajlardan eksprese edilir(88). PPAR- γ reseptörleri bir transkripsiyon faktörüdür ve bir çok genin ekspresyonunu kontrol eder. Thiazolidinedionların insulin sensitivitesine olan etkisi PPAR- γ 2 ye bağımlı genlerin ekspresyonu ile mümkün olmaktadır(89,90). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PPAR- γ 2 reseptörlerinde Pro12Ala ve iki adet farklı bölgede polimorfizm saptanmıştır. Pro12Ala polimorfizminin heterozigot tipi insanların % 30 unda saptanmıştır. Bu polimorfizm olan insanlarda insulin rezistansının daha az saptandığı gözlenmiştir (91). İzole pankreas hücre kültürlerinde ve hamster beta hücre kültürlerinde thiazolidinedionların glikoz ve glibenklamidin uyardığı insulin salınımını arttırdıkları da gözlenmiştir, bu etkiyi beta hücrelerinin glikoz uptake ini arttırarak yaptıkları düşünülmektedir. Diabetik Zucker ratların adacıklarında PPAR- γ aktivasyonunun trigliserid düzeyini azalttığı ve insulin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (92). PPAR- γ agonistlerinin beta hücre fonksiyonlarına etkilerinin tam olarak ortaya konulması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adiponektin ve insulin rezistansındaki rolü: adiponektin yağ dokusuna spesifik bir proteindir ve kollajen gibi kompleksler oluşturabilir(93). İnsanda adiponektin jelatin bağlayıcı protein 28 olarakta bilinir(94). Elde edilen bulgular adiponektinin

insulin sensitivitesi düzenlenmesinde önemli reglatuvar bir oynadığını göstermektedir. düşük adiponektin düzeyine sahip obez maymunlarla yapılan bir çalışmada insuline bağımlı glikoz uptake inin azaldığı gösterilmiştir ayrıca prediabetik peryotda düşük olarak saptanan adiponektin düzeyi diabet geliştikten sonrada düşük düzeylerde kaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular düşük adiponektin düzeylerinin insulin sensitivitesini azalttığını düşündürmektedir (95). Hipoadiponektineminin insulin direncini artırdığı düşünülmektedir. Adiponektin düzeyi düşük olan lipoatrofik sıçanlara adiponektin verildikten sonra insulin rezistansının azaldığı gözlenmiştir(96). İnsanlarda adiponektin açlık insulini/insulin rezistansı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Ancak adiponektin düzeyi insulin düzeyleri ile bağımsız bir ilişki içinde değildir. İnsulinin adiponektin düzeylerine akut bir etkiside gözlenmemiştir(97,98). İnsulin direnci ile ilişkisi öne sürülen hormon olan TNF- α adiponektin gen ekspresyonunu inhibe eder, adiponektin ise endotelial hücrelerdeki TNF- α sinyalizasyonunu etkiler(99,100). Adiponektin glikokortikoidler tarafından inhibe edilir ancak thiazolidinedionlar tarafından ise stimule edilir(101-104). Şekil-2 de adiponektin ve insulin direnci oluşumu arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Resistinin insulin direncindeki rolü: adipoz dokudan salınan bir hormondur.

Adipozitlerin differansiyonu anında düzeyi artar ancak mature adipozitlerde düzeyi azalır. İnsuline karşı resistant olduğu için resistin ismini almıştır. Bir çok çalışmada insulin direnci ve obezitede resistin miktarının azaldığı gösterilmiştir. Thiazolidinedionlar, insulin, TNF- α ve growth hormonun resistin ekspresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Resistin ile ilgili bulgular birbiri ile çelişmektedir bunun nedeni ölçüm yöntemleri olabilir. Resistin geninin yok edildiği (knockout) hayvan modellerinin gelişmesi resistinin rolü hakkında bilgilerin genişlemesine neden olabilir(105).



Şekil-2 de adiponektin ve insulin direnci oluşumu arasındaki ilişki gösterilmektedir.

İNSULİN SENSİTİVİTESİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İnsulin rezistansı tip 2 diabetde, kötü kontrollü tip 1 diabetde, diabetik ketoasidozda ve obezitede sık olarak saptanan metabolik bir bozukluktur. İnsulin rezistansı görülme sıklığı yaşlanma ile artar ve normal populasyonda %20-25 oranında saptanabilir. İnsulin etkisinde bozulma metabolik ve kardiyovasküler olaylara neden olabilir (hipertansiyon, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol düzeyi, bozulmuş glikoz toleransı, santral obezite, artmış plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi, hiperürisemi mikroalbuminuri, ateroskleroz) ve bu durum insulin rezistans sendromu veya sendrom X olarak adlandırılır. (106-109). İnsulin antagonisti olan hormonların(büyüme hormonu, kortizol, glukagon, katekolaminler) artışı insulin rezistansına neden olabilir veya stress kaynaklı glikoz entoleransından sorumlu olabilir.

İnsulin rezistansı, hiperinsulineminin ve aterosklerozun birlikte olması insulin sensitivitesini belirlemek için bir çok yöntemin geliştirilmesini sağlamıştır.

İNSULİN SENSİTİVİTESİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

A) İNDİREKT METODLAR

1-AÇLIK PLAZMA İNSULİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

İnsulin sensitivitesini belirlemenin en basit yolu açlık insulin düzeyini ölçmektir. İnsulin rezistansı olan vakalarda insulin düzeyleri yüksek saptanır. Açlık plasma insulin düzeyinin ölçümü epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek bir yöntemdir. Yöntemin dezavantajları şunlardır: 1) Yalnızca dokudaki insulin sensitivitesi hakkında fikir verir insulinin etkisi ile korelasyonu uygun değildir. 2) Kullanılan assay'e göre insulin ölçümü yapılırken proinsulin ölçümünde yapılır bu durum yanıltıcı sonuçların oluşmasına neden olabilir. 3) Bazal insulin ölçümleri kas dokusu gibi insuline sensitif dokulardaki insulin etkisi hakkında fikir vermez ancak hepatik insulin sensitivitesi hakkında fikir verebilir(110,111).

2-HOMEOSTATİK MODEL ASSESSMENT (HOMA)

İnsulin sensitivitesini belirlemek için kullanılan ileri yöntemlerin bütün kliniklerde olmaması ve çok zaman alıcı olması nedeniyle Turner ve arkadaşları(110,111) açlık insulin ve glikoz düzeylerine bakılarak insulin sensitivitesinin belirlendiği bir yöntem geliştirmişler ve HOMA olarak isimlendirmişlerdir. Bu otörler açlık hipergliseminin bozulmuş insulin sekresyonu veya bozulmuş insulin etkisine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu yöntemle sağlıklı bireylerde ve farklı derecede insulin rezistansı olan hastalarda insulin ve glikoz düzeyleri ölçülmüş ve bu verilerle bir eğri oluşturulmuştur. Bu yöntemle eş zamanlı glikoz ve insulin düzeyleri ölçülebilirse beta hücresi sekretuvar kapasitesi ve insulin sensitivitesi hakkında fikir verebilir.

HOMA ile euglisemik klemptetkikleri arasında iyi bir korelasyon vardır ($=0.88$, $P<0.0001$) (111). HOMA yöntemi ile açlık insulin düzeyinin yüksekliği ile insulin direnci direkt olarak ilişkilendirilmektedir bu durum HOMA yönteminin çekincelerinden biridir. HOMA yöntemi ile tüm vücutdaki insulin rezistansı hakkında fikir vermektedir insulin direncinin periferik kaynaklı mı olduğu yoksa hepatik kaynaklı mı olduğu hakkında fikir vermemektedir. HOMA yönteminde insulin düzeyi doğru olarak ölçülmelidir proinsulin ve proinsulin artıkları ölçülürse bireylerde yanlışlıkla insulin direnci tanısı konulabilir (112, 113).

3-ORAL VE İNTRAVENÖZ GLİKOZ TOLERANS TESTİ

İnsulin ve glikoz metabolizmasının ilişkisini gösteren ilk testlerden biri oral glikoz tolerans testidir. Yetmişbeş gram glikoz oral olarak verildikten sonra 30 dakika aralıklarla insulin ve glikoz düzeylerini belirlemek için kan alınır. Glikoz düzeylerine göre hastalar normal, bozulmuş glikoz entoleransı ve diabet tanısı alırlar. Testin başlangıcından itibaren bazal ve 30 dakika aralıklar ile saptanan glikoz / insulin oranı hesaplanır ve bu verilerle oluşturulan eğri altındaki bölge (area under curve) hesaplanır ve çalışılan gruplar bu verilerle karşılaştırılabilir. Her ünite insulin için kan glikozunda hafif artışlar oluyor ise kişi insuline karşı daha sensitiftir denir. İnsulin sensitivitesinin belirlenmesinde kullanılmakta olan bu test euglisemik klemp tetkikleri ve diğer sofistike metodların kullanıma girmesi ile değerini yitirmiştir. Bu testin sakıncalı yönleri şunlardır: 1) Bu testin aynı bireylerde tekrarlandığında sonuçlarda %25-30 oranında farklılık bulunabilir yani tekrarlanabilirliği düşük bir testtir, 2) Glikozun bağırsakta emilim hızı bireyden bireye değişir, glikoz yüklemesi ile hepatik glikoz üretimi baskılanır ayrıca glikozun kitle etkisi ile periferik glikoz alımı bir miktar artabilir bu durumda insulin aracılıklı glikoz alımının hesaplanmasını olanaksız hale getirir. 3) Kişilerde insulin konsantrasyonu sürekli olarak değişim halindedir ve glikoz yüklemesine insulin cevabı kişiden kişiye değişir, ayrıca bireyler arasında entero-insulin aks tarafından uyarılan beta hücre stimülasyonu açısından fark bulunabilir, 4) İnsulin ve glikoz arasında kompleks bir ilişki söz konusudur, glikoz yükseldiğinde insulin salınımı artar ve artmış olan insulin glikozu düşürür. Azalmış olan glikoz ise insulin düzeyinin düşüşüne neden olur. Sonuç olarak azalmış olan insulin ve glikoz dokuların glikoz alımını azaltır. Bütün bu olaylardan dolayı glikoz/insulin oranını yorumlamak güçleşebilir. 5) Periferik dokuların glikoz alımı bağımsız olarak hipeglisemi ve hiperinsulinemiden etkilenir, böylelikle oral glikoz tolerans testinde glikoz aracılıklı glikoz rezistansının ve insulin aracılıklı glikoz rezistansının ayrımı güçleşir (1,2,52). 6) Bütün vücutta insulin aracılıklı glikoz metabolizmasını gösterir sayısal bir veri saptanamaz. 7) Bu yöntem insulin rezistansının nedeninin hepatik glikoz atılımının baskılanmamasından mı

kaynaklandığı yoksa periferik dokuların glikozu kullanamamasından mı kaynaklandığını açıklamaya olanak sağlayamaz.

İntra venöz glikoz tolerans testi benzer sakıncaları nedeni ile insulin rezistansını belirleme kullanımını kısıtlıdır.

4-MİNİMAL MODEL TEKNIĞI

Bergman ve arkadaşları(117-121) tarafından geliştirilmiş bir testtir matematiksel bir model kullanılarak, insulin ve glikoz sensitivitesi saptanması için kullanılan bir testdir. On-oniki saatlik açlıktan sonra antekubital vene bir kateter yerleştirilir test başlatılmadan 10 dakika aralıklarla üç kan alınır daha sonra 300mg/kg olacak şekilde glikoz bir dakika içinde verilir. 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180, 210, 240 ıncı dakikalarda kan örnekleri alınır. Bu dakikalardaki insulin ve glikoz düzeyleri belirlenir. Elde edilen veriler bilgisayar programına girilir ve insulin sensitivitesi belirlenmeye çalışılır. İnsulin sensitivitesi plasma insulin düzeyindeki her bir ünitelik değişikliğe denk düşen fraksiyonel glikoz klirensinin değişikliği ile hesaplanır. Bu yöntemle tip 1 diabetlilerde ve insulin eksikliği olan tip 2 diabetik bireylerde insulin sensitivitesi hesaplanamaz. Minimal model tekniği ile hesaplanan insulin sensitivitesi % 30 daha düşüktür.

B) DİREKT METODLAR

1-İNSULİN TOLERANS TESTİ

İnsulin sensitivitesinin direkt olarak ölçümü için geliştirilen ilk test insulin tolerans testidir. Sabit miktarda insulin intravenöz olarak uygulandıktan sonra plazma glikoz düzeyleri belirlenir. Glikoz düzeyinin düşüşünü iki faktör belirler bunlar: 1) Endojen glikoz üretiminin baskılanması(hepatik glikoz üretimini azalması, 2) İnsuline duyarlı dokuların glikoz alımıdır. Plazma glikoz düzeyi ne kadar hızlı düşerse insuline dokuların sensitivitesi o kadar yüksektir denir. On, oniki saat açlıktan sonra hastada 15-20 dakika süresince üç kez kan alınır ve böylelikle bazal glikoz düzeyi belirlenir daha sonra 0.1U/kg olacak şekilde insulin intra venöz olarak uygulanır. İnsulin uygulandıktan sonra hastadan 5 dakikada bir

glikoz düzeyini belirlemek için kan alınır. Aşağıdaki formüle göre insuline bağımlı glikoz metabolizma değişikliği (K_{ITT}) hesaplanır.

$$K_{ITT} = (0.693/t_{1/2}) \times (100)$$

Bu formülde $t_{1/2}$ insulin uygulandıktan sonra glikozun bazal değerlerine göre %50 oranında düştüğü süredir. Normal insanlarda K_{ITT} %2 nin üstündedir, %1.5 in altındaki değerler insulin rezistansını düşündürür, %1.5 ile %2 arasındaki değerler şüpheli olarak tanımlanır. Bu yöntemin en önemli sakıncası özellikle normoglisemik kişilerde hipoglisemi oluşturmaktır, bundan dolayı nörolojik ve kardiyovasküler yan etkilere yol açabilir. Bu testin önemli bir sakıncası da bu yöntemle kantitatif olarak insulin bağımlı glikoz metabolizmasını gösterilememesidir. Bu yöntemle insulin direncinden karaciğerin mi yoksa periferik dokuların mı sorumlu olduğunu belirlenememesidir. Bu testin önemli avantajı ise basit olması ve fazla zaman almamasıdır. Geniş popülasyon çalışmalarında insulin sensitif ve insulin rezistansı olan bireylerin ayırımını sağlayabilir.

2-ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ İLE İNSULİN TOLERANS TESTİNİN KOMBİNASYONU

İnsulin tolerans testinin hipoglisemi yan etkisini ortadan kaldırabilmek için bu test geliştirilmiştir. Bu testde hastaya 50 gram glikoz oral olarak verilir, daha sonra 0.1 ünite kilograma olacak şekilde insulin uygulanır. Üç saat boyunca sık aralıklarla glikoz düzeyi belirlenir glikoz eğrisinin altında kalan bölge (area under curve) hesaplanır ve bu değer kontrol grubu ile karşılaştırılır. Hipoglisemi oluşturmaması dışında testin avantajları ve dezavantajları insulin tolerans testine benzerdir.

3-DÖRTLÜ İNFÜZYON TEKNİĞİ (İNSULİN SUPRESYON TESTİ)

Bu testin amacı sabit bir hiperinsulinemi oluşturulduğunda intravenöz olarak uygulanan glikozun dokular tarafından ne kadar alınabileceğinin gösterilebilmesine yöneliktir(122). Bu testte glikoz infüzyonu yapıldığından sabit bir insulin düzeyi yakalayabilmek için endojen insulinin baskılanması gerekir.

Endojen insulini baskılamak için potent bir insulin sekresyonu baskılayıcısı olan epinefrin kullanılır. Epinefrin aynı zamanda hepatik glikoz outputunu arttırdığı için buna engel olmak için propranolol uygulanır, bu aşamadan sonra sabit miktarda glikoz ve insulin intravenöz olarak uygulanır on-oniki saatlik açlıktan sonra insulin supresyonu yapılacak kişiye 5 mg propranolol intavenöz olarak uygulanır, 5 dakika sonra glikoz 6mg/kg vücut ağırlığı/dakika olacak şekilde glikoz, epinefrin 6µ/dakika, propranolol 0.08/kg dozunda ve insulin 80mU/dakika dozunda uygulanır ve üç saat boyunca infüzyona devam edilir. İnsulin düzeyi ve glikoz düzeyi genellikle 90 ıncı dakikadan sonra sabit bir değer alır. İnfüzyonun 120-180 inci dakikalarında 5-10 dakika glikoz ve insulin düzeylerini belirlemek için kan alınır. Çoğu hastada insulin düzeyleri 100µU/ml ye ulaşır ve sabit olarak devam eder. İnsulin düzeylerinin sabitlendiği 120 ve 180inci dakikalardaki glikoz düzeyi ne kadar yüksek ise hastada o kadar insulin rezistansı vardır denir. Aynı zamanda elde edilen glikoz düzeyi normal bireylerde 90-160 mg/dl kadardır bu değerlerden yüksek değerler insulin direnci olan bireylerde gözlenir. Bu testin birinci dezavantajı propranololün kesin olarak hepatik glikoz üretimini baskıladığının gösterilememesidir. İkinci dezavantajı ise insulin etkisinin kantitatif olarak gösterilememesi ve insulin rezistansından karaciğerin mi yoksa periferik dokuların mı sorumlu olduğunun belirlenememesidir. Üçüncü ve en önemli sakıncası ise uygulanan epinefrinin aritmilere neden olabilmemesidir. Bu nedenden dolayı bu test aritmisi olan bireylerde uygulanmamalıdır.

5-SOMATOSTATİN İLE MODİFİYE EDİLMİŞ İNSULİN SUPRESYON TESTİ

İnsulin supresyon testinde epinefrin uygulamanı sakıncalarını ortadan kaldırmak için epinefrin ve propranolol uygulaması yerine somatostatin konularak insulin supresyon testi modifiye edilmiştir(123,124). Somatostatin insulin ve glukagonun potent bir inhibitörüdür ve periferik dokularda glukoz metabolizmasına zararlı etkileri yoktur(125). Oniki saatlik açlıktan sonra bazal kan örnekleri alınır daha sonra somatostatin 125 µg dozunda yapılır ve 250µg/saat olacak şekilde sürekli infüzyon halinde verilir. Glikoz 6mg/kg/dakika ve insulin

0.77mU/kg/dakika dozunda intravenöz olarak verilir. Plazma glikoz ve insulin düzeyleri 10-15 dakika aralıklarla belirlenir. Plazma insulin ve glikoz düzeyleri genellikle 60-180 dakikalarada sabit bir hal alır. Plazma glikoz düzeylerinin 120-180 dakika düzeyleri insulin sensitivitesi hakkında fikir verir. Bu değer ne kadar yüksek ise kişilerde o kadar insulin direnci vardır denir.

6-ÖNKOL PERFÜZYON TEKNİĞİ

Bu yöntem ile glikoz metabolizması hakkında kantitatif bir değer elde edilebilir, hepatik ve periferik insulin direncinin ayırımını yapmak mümkün olabilir. Bu yöntemde hastanın ön koluna üç kateter yerleştirilir. Birinci kateter antekubital vene el bileğine doğru olacak şekilde derin önkol dokularının(ön kol kasları) kanların toplayacak şekilde yerleştirilir. Bu kateterin distal ucu parmakla palpe edilememelidir. İkinci kateter aynı önkolun yüzeysel bir venine yerleştirilir. Bu kateterde yüzeysel dokuların cilt ve adipoz dokudan gelen kanları toplar. Üçüncü kateter ise brakial artere kan akımına ters yönde olacak şekilde yerleştirilir. Brakial arter akımı sürekli infüzyon indikatör tekniği ile ölçülür. Ön kolda her hangibir maddenin metabolizması Fick prensibine göre hesaplanır.

$$Q_M = (F) \times (A - V)$$

Bu formülde F brakial arter kan akımını gösterir. (A-V) de arterio-venöz konsantrasyon farklılığını gösterir. Bu teknikle venöz örnekler hem derin hemde yüzeysel venlerden alındığından önkolda tüketilen glikoz miktarı hesaplanabilir. Elde edilen değerler önkol hacimi dikkate alınarak hesaplandığında hacim başına düşen glikoz tüketimi hesaplanabilir. Bu yöntemle eritrositlerde taşınan metabolitler dışında bütün maddelerin ön kolda hacim başına düşen tüketim miktarları hesaplanabilir. Bir maddenin arteriyel konsantrasyonu venöz konsantrasyonundan fazla ise doku tarafından alındığını gösterir, tam tersine, venöz konsantrasyonu arteriyel konsantrasyonundan daha fazla ise bu maddenin dokudan salınımı vardır denir.

Bu yöntemde glikozun arteriyel ve venöz plazmadaki konsantrasyonları 20-30 dakika aralıklarla üç kez ölçülür. Ön kolun glikoz alımı her zaman periodu için ayrı ayrı hesaplanır daha sonrada bu değerlerin ortalamaları alınır. Bu

yöntemde çok düşük dozda insulin (10-30 μ U/dakika/kilogram cinsinden vücut ağırlığı) brakial artere verilerek, sistemik bir hiperinsulinemi oluşturmadan insulinin önkolun glikoz alımına etkisinin ne kadar olduğu ortaya konulmaya çalışılır. Önkol infuzyon testi oral glikoz tolerans testi ve intravenöz glikoz tolerans testi kombine edilerekte kullanılabilir. Bu yöntemin en büyük avantajı kaslardaki insulin etkisini ortaya koyabilmesidir. İnsulin direkt olarak brakial artere verildiğinden sistemik insulin etkisi oluşturmadan ve hormonal değişiklikler oluşturmadan dokuların glikoz alımı hesaplanabilir. Bu yöntemin en önemli sakıncası invaziv bir yöntem olması ve brakial arterin kateterizasyonunu gerektirmesidir. İnsulinin hepatik etkinliği hakkında fikir verememesi bu yöntemin diğer sakıncalarındandır.

7-GLİKOZ KLEMP TEKNİKLERİ

Glikoz klempte tekniğinin geliştirilmesi ve uygulanması insulin sensitivitesinin belirlenmesinde devrim olmuştur. Bu yöntemlerle dokuların (karaciğer ve kas dokusu) insulin sensitivitesi ve beta hücre sensitivitesi belirlenebilir. İnsanlarda plazma glikoz konsantrasyonu ile pankreatik insulin salınımı arasında negatif ve eş zamanlı bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkiler kullanılarak iki glikoz klempte tekniği geliştirilmiştir, bunlar hiperglisemik klempte ve euglisemik insulin klempte teknikleridir. Hiperglisemik klempte tekniğinde oluşturulan sabit hiperglisemi durumunda pankreatik cevap ve tüm vücut glikoz kaybı hesaplanabilir. Euglisemik insulin klempte ise oluşturulan sabit hiperinsulinemi durumunda tüm vücut glikoz alımı hesaplanabilir. Kan glikoz düzeyinin sabit tutulabilmesi için vücutta dokular tarafından alınan glikoz ile infuzyon ile verilen glikoz miktarının eşit olması gerekir. Hiperglisemi durumunda hepatik glikoz üretiminin tam olarak baskılandığı düşünülmektedir. Bu yöntemle işaretlenmiş glikoz verilerek ayrıca hepatik glikoz üretimi olup olmadığı ortaya konulabilir.

7A-HİPERGLİSEMİK KLEMP TEKNİĞİ

Hiperglisemik klemp tekniğinde kontrollü bir hiperglisemi sırasında glikoza karşı oluşturulacak pankreatik insulin cevabı ve tüm vücut glikoz metabolizması belirlenebilir(126). Test sırasında plazma glikoz konsantrasyonu akut olarak artırılır ve istenen hiperglisemik düzeyde 2 saat kadar tutulur. Başlangıçta logaritmik olarak azalan miktarda glikoz 15 dakika içerisinde verilir(toplam 9622 mg/kg) ve kan glikoz konsantrasyonu 125 mg/dl kadar yükseltilir. Verilen glikoz miktarı gliseminin düzeyine göre artırılır veya azaltılır. İstenen hiperglisemik düzeye ulaşıldıktan sonra hiperglisemiye bu düzeyde tutabilmek için 5 dakikada bir glikoz düzeyine bakılır ve glikoz infüzyonu duruma göre azaltılır veya artırılır. Testin ilk 15 dakikasında insulin düzeyleri 1-2 dakikada bir ölçülür böylelikle erken faz insulin sekresyonunun durumu belirlenir. Glikoz infüzyonu ilk 15 dakikada verildiğinde glikoz gerekli olan alanlarını doldurur bu periyotta çok hızlı glikoz infüzyonu yapıldığından verilen glikozun kısıtlı bir miktarı metabolize olur. Başlangıç glikoz infüzyonu kişiden kişiye değişir gerekli olduğu durumlarda verilen doz artırılır veya azaltılır. İstenilen sabit hiperglisemik durum oluşturulduktan sonra glikoz 5 dakikada bir ölçülür ve verilen glikoz infüzyonunun miktarı belirlenir glikoz düzeyi belirlenen sabit hiperglisemik düzeyden % 10 oranından fazla artış veya azalış göstermiş ise bu test geçersiz kabul edilir. Glikoz infüzyon pompaları kullanılarak verilir. İnfüzyon pompaları 0.1 mg/kg/dakika glikoz verebilecek kalitede olmalıdır ve düzenli bir şekilde kalibre edilmelidir. Glikoz infüzyonu için genellikle %20 lik glikoz solusyonu kullanılır. Hiperglisemik klemp tekniği sabit hiperglisemik cevaba karşı oluşturulan insulin (I) cevabını ve tüm vücut glikoz metabolizmasını (M) kantitatif olarak ölçmeye yarar. Tüm vücut insulin sensitivitesi M/I oranı hesaplanarak gösterilebilir. İlk 10 dakikada insulin düzeyleri 1-2 dakika aralıklarla ölçülür daha sonra 10-120 dakikalık periyotta ise 10-15 dakika aralıklarla ölçülür. 0-120 dakikalık insulin cevabının ortalaması pankreatik insulin sekresyonu olarak adlandırılır. Eğer insulinin ortalama klirens oranı (Mean Clearance Rate , MCR) biliniyorsa, post-hepatik sistemik dağılım oranı (Sistemik Delivery Rate, SDR) aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$SDR = (MCR) \times (\text{ortalama plazma insulini})$$

İnsanlarda portal insulin konsantrasyonu ölçülemediğinden gerçek insulin sekresyon oranı belirlenemez.

Glikoz metabolizma oranı (M) (mg/kg/dakika) 20 dakikalık aralıklarla aşağıdaki formüle göre hesaplanır

$$M = INF - UC - SC$$

INF eksojen glikozun infuzyon oranıdır, UC ise uriner glikoz kaybının oranıdır ve genellikle 0.2mg/kg/dakika düzeyindedir, SC ise plazma glikoz düzeylerindeki değişiklik oranıdır. Total glikoz metabolizma oranı 20 dakikalık periyotlar sırasında elde edilen glikoz değerlerin ortalaması olarak alınır. Hesaplama yapılırken 20-120 inci dakika değerleri göz önüne alınır.

Hiperglisemik klemp tekniği uygulanırken glikoz düzeyini sabit bir düzeyde tutmak olası değildir, bundan dolayı belirlenen glikoz düzeyleri arasında küçük farklılıklar olabilir. bu farklılıkları ortaya çıkarabilmek için SC (Space Correction) değerinin hesaplanması ve yukarıdaki formülde yerine konulması gerekir. SC hesaplanması formülü aşağıdaki gibidir.

$$SC = (G_2 - G_1) \times 0.125$$

Bu formüldeki G_2 sonradan elde edilen plazma glikoz düzeyini, G_1 daha önceki periyotta elde edilen glikoz düzeyini ifade eder. Sabit bir hiperglisemi oluşturulduğunda eksojen glikoz infuzyon oranı dokular tarafından alınan glikoz oranına eşit olmalıdır, normal insanlarda kan sekerindeki 40 mg/dl yükseliş hepatik glikoz salınımını baskılayacağı için ,hepatik glikoz üretiminin olamadığı varsayılır ancak diabetli bireylerde bozulmuş insulin cevabı olduğu içihepatik glikoz üretimi tam anlamıyla baskılanamaz, bu durumda radyoizotop maddeler kullanılarak hepatik glikoz üretimi belirlenmeye çalışılır.

Sonuç olarak hiperglisemik klemp tekniği tekrarlandığında benzer sonuçlar elde edilen, glikoza karşı beta hücre cevabını ve tüm vücut glikoz metabolizmasını kantitatif olarak gösterebilen bir testdir.

7B-EUGLİSEMİK İNSULİN KLEMP TEKNIĞİ

Euglisemik klemp tekniği doku insulin sensitivitesinin direkt olarak gösterilmesinde en iyi yöntemdir (85). Bu yöntemin en önemli özelliği diğer insulin sensitivitesini belirleme yöntemlerine kolayca adapte edilebilmesi ve diğer

yöntemlerle birlikte kullanılabilmesidir. Bundan önce bahsedilen insulın sensitivitesini belirleme yöntemlerinde şu eksiklikler söz konusudur.

İnsuline bağımlı glikoz metabolizmasını kantitatif olarak gösteremezler.

İnsulın direncinin karaciğerden mi yoksa periferik dokulardan mı kaynaklandığını gösteremezler. Hipergliseminin glikoz alımını artırıcı etkisi ile hepatik glikoz üretimini arttırıcı etkisinin ayırımını yapılamamasıdır. İnsulın klemp tekniğinde plazma insulın konsantrasyonları akut olarak artırılır ve istenilen düzeyde tutulur, aynı anda plazma glikoz konsantrasyonu dışarıdan glikoz infüzyonu yapılarak bazal düzeyde tutulur. Aşağıdaki tabloda insulın infüzyon şeması görülmektedir.

Tablo-1 Euglisemik insulın klempinde insulın uygulama şeması

ZAMAN (DAKİKA)	İNSULİN İNFÜZYON ORANI (mU/m ² /DAKİKA)
0-1	127.6
1-2	113.6
2-3	101.2
3-4	90.2
4-5	80.2
5-6	71.4
6-7	63.6
7-8	56.8
8-9	50.4
9-10	45.0
10-120	40.0

İnsulın infüzyonu izonik tuzlu solusyondan hazırlanır ve içine 2 ml kadar hasta kanı katılır böylelikle glikozun şişe yüzeyine yapışması engellenir. İnsulın infüzyon solusyonunun mililitresinde 300 mU insulın olacak şekilde hazırlanır. İlk önce insulın ilk 10 dakika yukarıdaki tabloda olduğu gibi verilir daha sonra 10-120 dakikalar içinde 40mU/m²/dakika olacak şekilde infüzyon yapılmaya devam

edilir. İlk dakikalarda daha yüksek insülin infüzyonunun yapılma nedeni insülinin yeterince periferik dokulara dağılımını sağlamaktır. İnsülin infüzyonu sonucunda plazma insülin düzeyi normal düzeyinden 80µU/ ml kadar daha yüksek yapılmaya çalışılır. İnsülin infüzyonu sürerken hipogliseminin önüne geçmek için eksojen glikoz infüzyonu yapılır. Glikoz infüzyonu insülin etkinlik zamanı dikkate alınarak 4. dakikadan sonra başlatılır, 10. dakikaya kadar 2mg/kg/dakika dozunda verilir. Daha sonra 2.5mg/kg/dakika olarak devam edilir ve glikoz düzeyine göre artırılır veya azaltılır. Kan glikozunun sabitlendiği bir durumda glikoz infüzyon oranı glikozun bütün dokularda tarafından alınma oranına eşittir. Euglisemik klemp tekniğinde insülin düzeyi sabit tutulduğundan hepatik glikoz üretimide baskılanmıştır. Böylelikle hepatik glikoz üretiminin olmadığı hiperinsulinemik bir durumda kan glikozunu sabit tutmak için verilen glikoz ve dokulardan alınan glikoz miktarı birbirine eşit olmak zorundadır. Dokular tarafından alınan glikoz miktarına glikoz metabolizma oranı (M) denir. Hepatik glikoz üretiminin olup olmadığını ortaya koyabilmek için ³H-3-glikozda kullanılabilir ve dokular tarafından alınan glikoz miktarı tam olarak ortaya konabilir. Glikoz metabolizma oranı 20-120 dakikalarda 20 dakikalık periyotlar için hesaplanabilir, daha sonra bunun ortalaması alınır. Euglisemik klemp tekniğinde insülinin MCR (mean clearance rate) değeride aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$MCR(\text{insülin}) = (\text{insülin infüzyon oranı}) / (\text{plazma insülin konsantrasyonları farkı})$$

Bu formülde insülin infüzyon oranının birimi µU/m²/dakika, plazma insülin konsantrasyon farklarının birimi µU/ml ve MCR nin birimi ise ml/m² vücut alanı/dakikadır.

Sonuç olarak glikoz klemp teknikleri insülin sensitivitesini (euglisemik insülin klemp) ve insülin sekresyonunu (hiperglisemik klemp) saptamada çok güvenilir yöntemlerdir, çünkü her iki tetkikte de plazma glikoz ve insülin düzeyleri araştıracının kontrolü altındadır.

DİALİZ TEDAVİSİ

Amerika birleşik devletlerin de 200.000 dialize giren 70.000 transplantasyon yapılmış toplam 270.000 son dönem böbrek yetersizliği olan hasta vardır. Son dönem böbrek yetersizliğinin prevalansı yıllık %7-9 kadardır (127). Son dönem böbrek yetersizliğinin en büyük nedeni diabet (%35) ve hipertansiyondur (%30). Son dönem böbrek yetersizliğinin diğer nedenleri de primer veya sekonder glomerulopatiler, kistik veya interstisyel böbrek hastalığı ve obstruktif üropatidir(1)

Son dönem böbrek yetersizlikli bir hastanın yıllık tedavi maliyeti yıllık 45.000 amerikan dolarıdır (126). Total hayat beklentisi bu yüksek maliyete rağmen 10 yılın altındadır ve bazı kanserlerdeki beklenti süresine eşittir.

HEMODİALİZ PROSEDÜRÜ

Hemodializ sırasında solutlerin kan ve dializ solusyonu arasında difфуzyonu, metabolik artık ürünlerin ayrışmasını ve vücut tamponlarının yenilenmesini sağlar. Heparinize kan bir plastik dializer içinden dakikada 300-500 ml olacak şekilde pompalanır aynı anda dializat ters yönde artık ürünleri ayırtırmak için dakikada 500-800 ml olacak şekilde hareket eder. Böylelikle üre klirensi dakikada 200-350 mililitreye ulaşır, 3-4 saat aynı uygulamanın devam etmesi üre düzeyinin %65-70 oranında azalmasını sağlar. Üre klirensi dializerin alanına ve dializ membranının permabilitesine bağlıdır. Dializerin karşısındaki transmembran basıncının düzenlenmesi ile plazmadan dializata plasma geçişi sağlanabilir.

Dializatın potasyum içeriği farklı olabilir, genellikle litrede 2 mmol civarındadır. Net potasyum kaybını miktarının en iyi göstergesi dializ öncesi potasyum düzeyidir. Genellikle bir dializ seansında 70-90 mmol potasyum plazmadan ayıklanır (128). Geçmişte dializatların içeriğinde kalsiyum miktarı 1.75 mmol/l iken oral kalsiyum tuzlarının fosfat bağlayıcı alüminyum tuzlarının yerini alması ve oral veya intravenöz calsitriol'ün rutin olarak kullanılmaya başlanması nedeni ile dializatlardaki kalsiyum oranı hiperkalsemi oluşumunu önlemek için

1.25 mmol/l'a düşürülmesi önerilmektedir(129,130). Dializatlardaki düşük sodyum düzeyinin hipotansiyon, kramplar, bulantı, kusma, halsizlik gibi şikayetlere yol açmasından dolayı dializatlardaki sodyum miktarının 140 mmol/l düzeyinde olması uygundur. Üre dializ aracılığı ile extrasellüler ortamdan hızlıca temizlendiğinde extrasellüler sıvı ile intrasellüler sıvı arasında osmotik bir gradient oluşur. Sıvı geçişi nedeni ile intrasellüler şişme meydana gelirken extrasellüler alanda ise sıvı açığı oluşur. Bu durumun nöromusküler ve hemodinamik bozukluklara yol açmasını önlemek için yüksek sodyum içerikli dializatın kullanılması uygun olur. Dializat solusyonunda 200 mg/dl kadar glikoz içermesi kan şekeri ve insulin konsantrasyonlarının düşüşünü engeller(131). Tablo-2

İÇERİK	HEMODİALİZ SOLUSYONLARI (ORTALAMA)	HEMODİALİZ SOLUSYONLARI (İDEAL)	PERİTON DİALİZ SOLUSYONLARI
Sodyum (mmol/l)	135-155	140	130-135
Potasyum (mmol/l)	0-4	2.0	0
Kalsiyum(mmol/l)	0-2	1.25	0.75-1.75
Magnezyum(mmol/l)	0-0.75	0.25	0.25-0.75
Klor(mmol/l)	87-120	105	95-102
Bikarbonat (mmol/l)	25-40	35	
Laktat(mmol/l)			35-40
Glikoz (g/dl)	0-0.2	0.2	1.36-3.86

Tablo-2'de hemodializ ve periton dializ sıvılarının içerikleri gösterilmektedir.

Dializde kullanılacak su filtrasyon, deiyonizasyon, ve yumuşatma işlemlerinden geçirilir, en son aşamada ters osmos yöntemi ile saflaştırılır. Ters osmos yönteminde su yarı geçirgen bir membran içinden yüksek basınçla geçirilir böylelikle mikrobiyolojik arındırma yapılır ve iyonlarının %90 nının çözülmesi sağlanır(132). Bu durumda dializatta bakteri ve endotoksinler olabilir.

Saflaştırılmış dializ suyunda en fazla 200 koloni/ml ve dializ sıvısında en fazla 2000 koloni/ml bakteri olmalıdır. Dializ membranları genellikle bakteri ve pirojen maddelerin kan dolaşımına geçişini engellerlensede bazı durumlarda kontamine dializ solusyonları nedeni ile pirojenik reaksiyonlar gözlenlenebilir.

HEMODİALİZİN KOMPLİKASYONLARI

Dializ sırasında en çok görülen komplikasyon hipotansiyondur. Hipotansiyonun en büyük nedeni ultrafiltrasyon sonucu oluşan volüm eksikliğidir. Plasma osmollalitesinde düşme, biokompatibilite, ilaç alımı, refleks sempatik inhibisyon, otonomik nöropati, dializatın ısı, kanama, elektrolit dengesizliği, (hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi), asetat içeren dializat kullanımı, sepsis, kalp hastalıkları (iskemi, arimi, perikardial effüzyon, kardiak tamponat) dializ sırasında hipotansiyona neden olan faktörler arasındadır (133,134). Bir çok hipotansif epizot ultrafiltrasyon oranını düşürmek ve/veya intravenöz tuzlu solusyonlar uygulamak ile düzeltilebilir. Yeni bir dializer kullanıldığında bulantı, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hipotansiyon gibi semptomlar görülebilir. Bu duruma ilk kullanma sendromu adı verilir. İlk kullanma sendromu selluloz membranlarda daha fazla görülür ve şiddetli kompleman aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (135). Kullanılan dializ membranlarına karşı veya bu membranları sterilize etmek için kullanılan etilen oksit'e karşı çeşitli derecelerde hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

HEMODİALİZ MEMBRANLARI

Genellikle hemodializ ünitelerinde İki tip dializer kullanılmaktadır. Birinci tip dializerler hollow –fiber dializerlerdir ve bunlar kanın içinde dolaştığı birçok kapiller tüpten oluşurlar. İkinci tip dializerler ise sandevich şeklinde birbirine paralel membran tabakalarından oluşmuş dializerlerdir. Üre klirensi yüksek olan ve geniş yüzey alanı olan dializerler yüksek etkinlikteki dializerlerdir. Yüksek akımlı dializerler orta çaptaki moleküllerin (molekül ağırlığı 1500-5000) eliminizasyonunu sağlarlar. Ayrıca yüksek akımlı dializerler beta-2 mikroglobulin

gibi yüksek moleköl ağırlıklı maddelerin eliminizasyonunu 20 ml/dakika olacak şekilde düzenlerler. Geniş yüzey alanlı veya yüksek akım hızlı dializerler üre klirensini artırır ve dializ süresini kısaltırlar.

İdeal bir hemodializ membranı dializ sırasında hasta kanı ile temasa geçtiğinde advers olaya yol açmamalıdır buna biokompatibilite denir. Sellüloz-bazlı membranlar istenmeyen yan etkilere yol açarlar bundan dolayı sellüloz-bazlı membranlar biokompatibil değildir. Modifiye edilmiş sellüloz polimer kullanımı veya non-sellüloz membranlar biocompatibildirler. Retrospektif araştırmalar modifiye sellüloz veya sentetik non-sellüloz membranların kullanılmasının sellüloz membranların kullanılmasına göre dializ hastalarında ölüm riskini azalttıkları gösterilmiştir (136).

Membranın Tipi	Membranın adı	Akım yüksek/düşük	Biyokompatibilite
Sellüloz	Cuprophane	Düşük	(-)
Semisentetik sellüloz deriveleri			
Sellüloz diasetat	Sellüloz asetat	Yüksek ve düşük	+
Sellüloz triasetat	Sellüloz triasetat	Yüksek	++
Dietil aminoetil-sellüloz	Hemophan	Yüksek	+
Sentetik polimerler			
Poliakrinolitritil	meythally PAN/AN-69	Yüksek	++
sulfanate copolimer			
Poliacrilonitrile	methaacrilayte PAN	Yüksek	++
copolimer			
Polimetilmetakrilat	PMMA	Yüksek ve düşük	++
Polisulfan	Polisulfan	Yüksek	++

Tablo-3 Dializ membranlarının tipleri gösterilmektedir.

DİALİZ GİRİŞLERİ

Dializi tam olarak gerçekleştirmek için sirkulasyona yeterince giriş sağlanmalıdır. Fistül veya kullanılan bir kateter “dializ girişi” olarak adlandırılır. Dialize kan girişinin sağlanması ve dializden kan dönüşümünün sağlanması için büyük iğnelere (15 gauge) ihtiyaç vardır. Geniş ve kalın duvarlı bir fistül oluşturmak için arterler ile venler anastamoz edilir ve böylelikle ven duvarı kalınlaşır ve bir çok kez kanule edilebilir hale gelir. Sefalik ven ile radial arterin fistülize edilmesi tercih edilir çünkü bu fistülün dayanıklılığı %75 oranında iki yıldan fazladır (137). Politetra floroetilen kullanılarak arter ve ven fistilüzasyonu yapılan vakalarda fistülün dayanıklılığı %30 olguda ancak iki yıl kadardır. Dializ girişleri için en önemli komplikasyon bu bölgede intimal hiperplazi sonucunda tromboz oluşumudur, böylelikle venöz anastamozun proksimalinde stenoz oluşur. Enfeksiyon, anevrizma veya pseudoanevrizma oluşumu, kolda iskemi oluşumu dializ girişlerinde görülen diğer bazı komplikasyonlardır. Acil dializ ihtiyacı olursa subklavian vene yerleştirilen bir çift lümenli kateter kullanılabilir. Son zamanlarda juguler vene kateter ultrason eşliğinde kateter yerleştirilmesinin daha güvenilir olduğu savunulmaktadır (138). Femoral ven kateterleri respiratuvar sorunu ve koagulopatisi olan hastalarda veya yalnızca birkaç kez dialize ihtiyaç duyacak hastalarda tercih edilir.

DİALİZİN YETERLİLİĞİ

Dializin yeterliliğini göstermek için iki parametre kullanılır bunlardan birincisi ürenin dializle azalma oranıdır ve en az %65 civarında olmalıdır. İkinci parametre ise KT/V formülü ile hesaplanır (K: dializer ile renal klirensin toplamını ifade eder, V: ürenin dağılma volümünü ifade eder, T: ise dializ süresini ifade eder) . bu formüle göre yeterli dializ yapıldığında KT/V oranı en az 1.2 olmalıdır. Bundan daha düşük değerlerde mortalite artar (130,139). Dializin süresinde dializin yeterliliği açısından önemlidir son zamanlarda yapılan çalışmalarla dializ süresi 3,5 saatden daha kısa olan son dönem böbrek yetersizlikli hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (140).

HEMODİALİZ HASTALARINDA MORTALİTE

Hemodializ ile tedavi edilen hastalarda yıllık mortalite %25 dolaylarındadır. Ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelir(%50) bunu enfeksiyonlar izler (%15). Hipertansiyon dializ hastalarında majör kardiyovasküler risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda dialize giren hastalarda dializ öncesi alınan sistolik kan basıncının hastaların %50'sinden fazlasında 150 mmHg üzerinde olduğu saptanmıştır (141). Eritropeitin kullanımı %25 hastada hipertansiyona yol açmaktadır. Düşük HDL-kolesterol düzeyi, coroner arter kalsifikasyonu, diabet, ve sol ventrikül hipertrofisi dializ hastaları için diğer kardiyovasküler risk faktörleridir.

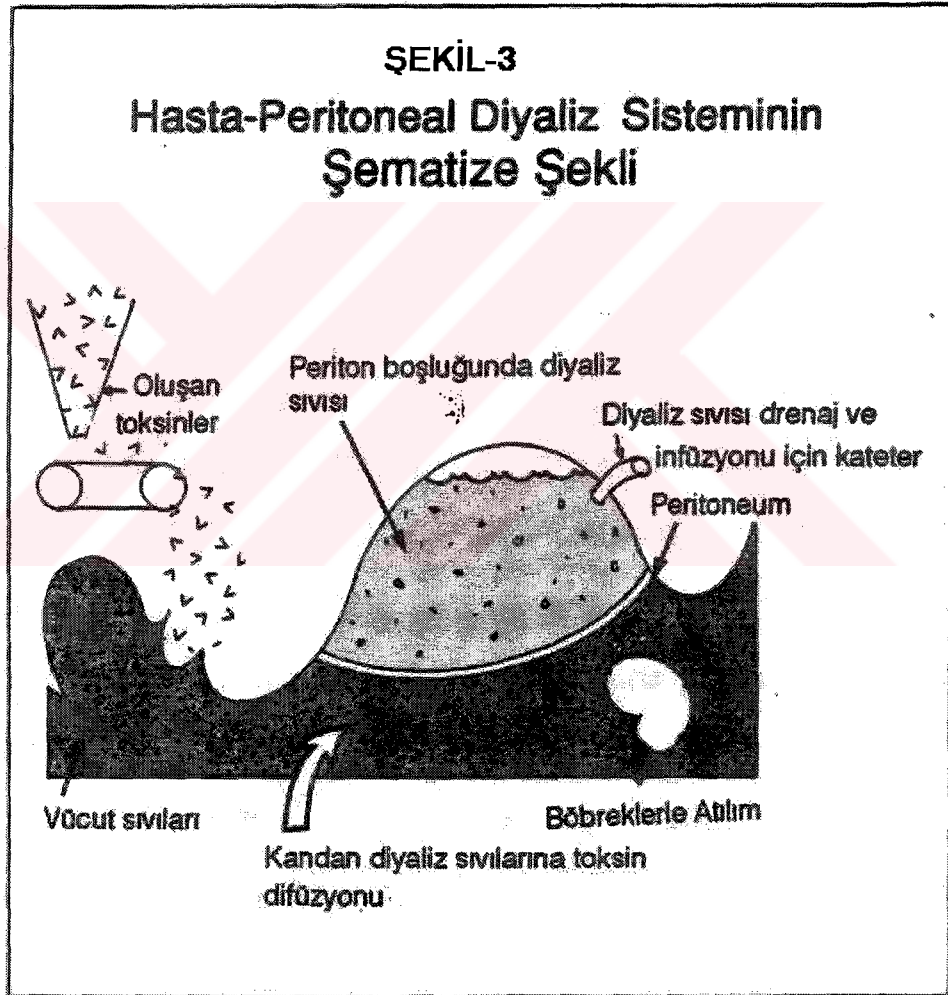
Malnutrisyon son dönem böbrek yetersiliği olan hastaların % 50'sinde gözlenir ve bağımsız olarak artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu olabilir (142). Düşük albumin düzeyide artmış mortalite ile korelasyon gösterir (139)

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİALİZİ

Kronik üremi vakalarında periton dializinden faydalanan ve aralıksız şekilde uygulanan yeni bir tedavi yaklaşımı, Dr Robert Popovich ve Dr Jack Moncrief (143,144) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmacılar, Hemodializi başarıyla kullanamayan bir hastayı hayat da tutabilmek için, biyomedikal mühendislik yetenekleriyle klinik tecrübelerini bir araya getirmişlerdir. Basit şekilde açıklanmak istenirse, bu tetkikte dializ solüsyonu, hastanın periton boşluğunda günde 24 saat, haftada 7 gün devamlı tutulmaktadır. Bu sıvı her gün defalarca boşaltılır ve yenilenir. Her değiştirme işleminden sonra hasta, normal günlük aktivitelerinde bulunmak bakımından tam anlamıyla serbesttir.

Dr Popovich, kandaki metabolit düzeylerinin kabul edilebilir değerlerde tutulabilmesi için her gün gereken değiştirme işlem sayısını, bilgisayar çalışmalarıyla hesaplamıştır(145,146). Basit bir şekilde açıklama yapmak gerekirse hastayı, çeşitli maddeler içeren bir havuz olarak kabul edebiliriz (şekil 4) . Bu havuza, hastanın diyetine ve aktivite düzeyine bağlı olarak devamlı üremik toksinler ilave edilmekte ve bu toksinler havuzdan, periton membranından moleküler difüzyonla geçerek uzaklaştırılmaktadır. Rezidüel böbrek fonksiyonuda,

bu toksinlerin havuzdan boşaltılma işlemine yardımcı olabilir. Sürekli periton dializi uygulandığında bu havuzdaki metabolit yoğunluk düzeylerinin; metabolitlerin havuza dolma hızının, dializle ve rezidüel böbrek fonksiyonuyla vücuttan uzaklaştırılan metabolit miktarına bölünmesiyle elde edilen sayıya eşit olduğu gösterilebilir. Bu durum $C_B = G / (K_D + K_R)$ formülü ile açıklanabilir. Bu formülde C_B , kandaki metabolit yoğunluğunu; G metabolit yapım hızını; K_D metabolitlerin vücuttan dializle uzaklaştırılma hızını ve K_R , rezidüel böbrek fonksiyonunu göstermektedir.

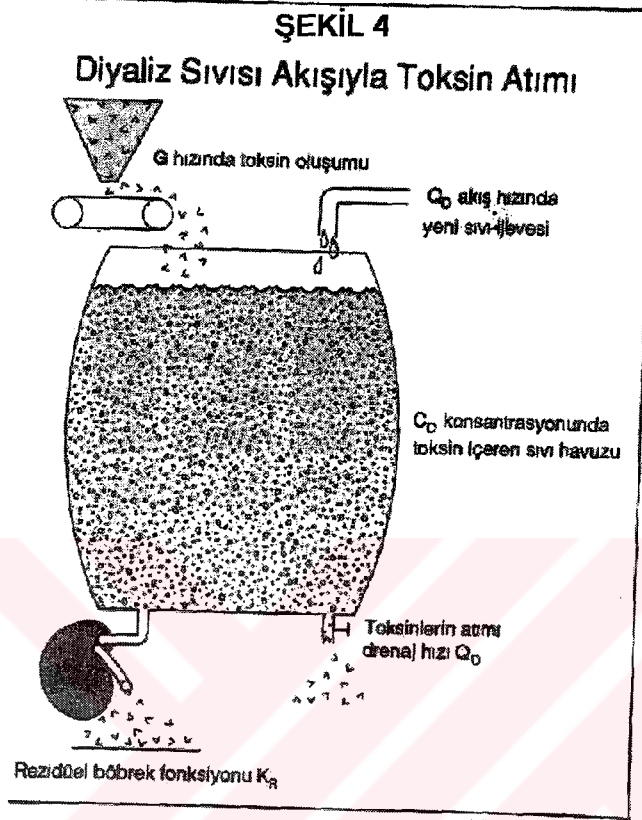


Şekil-3 de periton dializi şematize olarak gösterilmektedir.

Metabolitin vucutdan rezidüel böbrek fonksiyonu ile atılma hızı, hastanın böbreklerinin durumuna bağlıdır ve genellikle, dakikada sıfır ile birkaç mililitre arasında değişir. Metabolitin dializle vücuttan diyalizle uzaklaştırılma hızı, dışarıya boşaltılan diyaliz solusyonu hacmine ve dolayısıyla da günlük değiştirme sayısı ile, metabolitin peritonun bir yanından karşı yanına geçiş hızına bağlıdır. Örnek olarak üreyi alacak olursak, üre peritonun bir yanından karşı yanına hızla geçen, küçük molekül ağırlıklı bir metabolittir. Böylece diyaliz solusyonu periton boşluğuna verilir verilmez, vücuttaki üre hızla peritonu geçip diyaliz solusyonuna girer ve bu solüsyondaki üre yoğunluğunu yükseltir. İki, üç saat geçtikten sonra, bir denge kurulur; yani diyaliz solusyonundaki üre yoğunluğu, kandaki üre yoğunluğuna yaklaşık olarak eşit olur ve bu durum, diyaliz solusyonu dışarıya boşaltılana kadar devam eder. Dışarıya boşaltılan diyaliz solusyonu içerisinde vücuttan uzaklaşan üre miktarı; boşaltılan solusyon hacminin solüsyondaki üre yoğunluğuyla çarpımı yapılarak kolayca hesaplanır. Diyaliz solusyonu klirensi (8) vücuttan uzaklaştırılan üre miktarının, diyaliz solusyonunun periton boşluğunda kaldığı sürenin kandaki üre yoğunluğuyla çarpımı sonucu elde edilen değere bölünmesiyle hesaplanabilir. Yani $K_D = V_D C_D / t C_B$ dir. Bu formülde K_D , diyaliz solusyonunun klirensi; V_D dışarıya boşaltılan diyaliz solusyonunun hacmi; C_D diyaliz solusyonundaki üre yoğunluğu; C_B kandaki üre yoğunluğu ve t , diyaliz solusyonunun periton boşluğunda kaldığı süredir.

Ancak yukarıda belirtildiği gibi kanla diyaliz solusyonu arasında sonunda bir denge kurulur ve $C_D = C_B$ bu özel durumda bu formüldeki C_D ve C_B ortadan kaldırmak mümkündür ve sonuçta peritoneal üre klirensi, dışarıya boşaltılan diyaliz solusyonu hacminin (V_D), diyaliz solusyonunun peritonda kaldığı süreye (t) bölünmesi ile elde edilen rakama (Q_D) eşittir. ($K_D = V_D / t = Q_D$). Bu formülde diyaliz solusyonu klirensinin hesaplanması için yapılanları ilk bahsedilen formüle uygulayacak olursak, kandaki yoğunluk değerini hesaplayacağımız formül şu şekli alır; $C_B = G / Q_D + K_R$. en kötü koşullarda hasta anüriye girmiştir ($K_R = 0$) ve bu formül daha da basitleştirilir: $C_B = G / Q_D$ (anurik vakalarda). (Şekil 5) vücut havuzundan devamlı cereyan eden drenaj, drene olan sıvı ile birlikte toksik maddeleri uzaklaştırmaktır. Havuza, içerisindeki sıvı hacminin sabit kalması için

drenaj hızına eşit hızda taze su ilave edilmektedir. Havuzdaki üre yoğunluğu, ürenin drenajla uzaklaştırılma hızının, metabolizma sonucu havuza katılma hızıyla eşit olduğu bir denge durumunda bulunacaktır. Ürenin uzaklaştırılma hızı, diyaliz solusyonunun drenaj hızıyla (Q_D) havuzdaki üre yoğunluğunun (C_D) çarpımına eşittir. Son gösterilen formüldeki yapım hızının (G), diyaliz solusyonunun drenaj hızıyla (Q_D) kandaki üre yoğunluğunun (C_B) çarpımına eşit olduğu sonucu çıkarılabilir. Ürenin havuza katılma hızı (G) ile uzaklaştırılma hızı (Q_D) genellikle sabit olduğundan havuzdaki üre yoğunluğu, drenajla uzaklaştırılan miktarın metabolizma sonucu yapılan miktara eşit olacağı bir denge değerine ulaşır. Diyaliz solusyonunun drenaj hızının artırılmasının kandaki üre yoğunluğunu azaltacağı, azaltılmasının ise kan üresinin yükselmesi ile sonuçlanır. Yani üre yapım hızı, aktivite veya beslenme değişikliği nedeni ile artacak olursa , boşaltılan diyaliz solusyonun hacmini veya değiştirme sayısını bununla orantılı olarak artırmak, havuzdaki üre yoğunluğunun sabit kalmasını sağlayacaktır. Kronik üremili hastalarda her dakika 5 mg üre azotu yapılır. 100 mililitrede 70 miligram kadar, kabul edilebilir bir kan üre düzeyidir. Anurik bir hastada kan üre yoğunluğunu kabul edilebilir düzeylerde tutmak için dakikada yaklaşık 7.1 ml drenaj solusyonunun boşaltılması gerektiği ortaya çıkar. Bu miktar 1440 dakikayla (24X60 dakika) çarpılacak olursa , günde 10 litre gibi bir rakam elde edilir. Yani kandaki üre değerlerinin kabul edilebilir değerlerde tutulabilmesi için hastanın her gün 10 litre dializ solusyonu kullanmasına ihtiyaç vardır. Üremili hastalarda diyaliz ayrıca, gün boyu vücutta biriken yaklaşık 2 litre kadar suyun boşaltılması amacına da hizmet eder. Bunun için dializ solusyonuna glikoz ilave edilir. Glikozun varlığı suyun osmos yoluyla peritondan geçerek diyaliz solusyonuna katılmasını sağlar. Glikoz yoğunluğu ne kadar yüksekse, vücuttan uzaklaştırılacak su miktarı da o kadar fazladır. Bu su fazlası, her değiştirme işlemi sırasında boşaltılan drenaj solusyonuna karışmış olarak vücuttan uzaklaşır.



Şekil-4 de Dializ sıvısı akışı ile toksin atımı gösterilmektedir

Kandaki üre yoğunluğunun kabul edilebilir değerlerde tutulabilmesi için her gün yaklaşık 10 litre dializ solüsyonunun kullanılması gerektiği hesaplanmıştır. Bunun yaklaşık iki litresi, vücutta normal olarak cereyan eden osmoz olayından sağlanır ve geriye kalan 8 litrenin, infüzyon yoluyla periton boşluğuna verilmesi gerekir. Normalde kullanılan infüzyon hacmi 2 litredir; yani her gün toplam 4 değiştirme işlemine ihtiyaç vardır. Her gün periton boşluğuna verilen dializ solüsyonu miktarının 8 litre, periton boşluğundan boşaltılan sıvı miktarı 10 litre kadardır. Üre dengesi 2-3 saat içerisinde kurulur ancak diğer üremik toksinler daha yavaş (4-8 saat) difüzyona uğrarlar. Gündüzleri her 4 saatde

bir değiştirilme işlemi yapılması ve günün 3 nc ve 4 nc değiştirme sırasında 8 saatlik bir süre olması hastaya kesintisiz bir uyuma imkanı sağlar.

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİALİZİ UYGULANMASINDA DEğİşTİRME İşLEMİ SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Rezidüel böbrek fonksiyonu

nemli miktarda rezidüel böbrek fonksiyonu olan hastalar şanslıdır ve günlük değiştirme işlem sayısı, bu hastalardan daha az olabilir. hastanın az da olsa şalışan böbrekleri tarafından vücuttan önemli miktarda üre uzaklaştırıldığından, dializ solusyonu drenaj hızını (veya günlük değiştirme işlem sayısını) azaltmak mümkündür.

Periton geçiş alanı

Bazı hastalarda periton yüzeyi, ameliyat ve tıbbi komplikasyonlar nedeni ile önemli ölçüde küçülmüş olabilir ve bu, peritondan yapılacak difuzyonu engelleyebilir. Bu durumda günde 4 kez değiştirme işlemi yapılması, atık ürünlerin gereken şekilde uzaklaştırılmasına engel olabilir. Böyle bir durumda günlük değiştirme işlem sayısının artırılması, genellikle yeterlidir. Periton yüzeyinin çok büyük bir bölümü veya tamamını kaybetmiş bir hastada sürekli ayakta periton dializi uygulanamaz. Dializ solüsyonunun değiştirme işlemi sırasında sterilite koşullarına mutlaka uymak gerekir; aksi taktirde oluşabilecek ve uzunca sürebilecek peritonit nedeniyle periton yüzeyi tahrip olup geçirgenliğini kaybedebilir.

Su dengesi

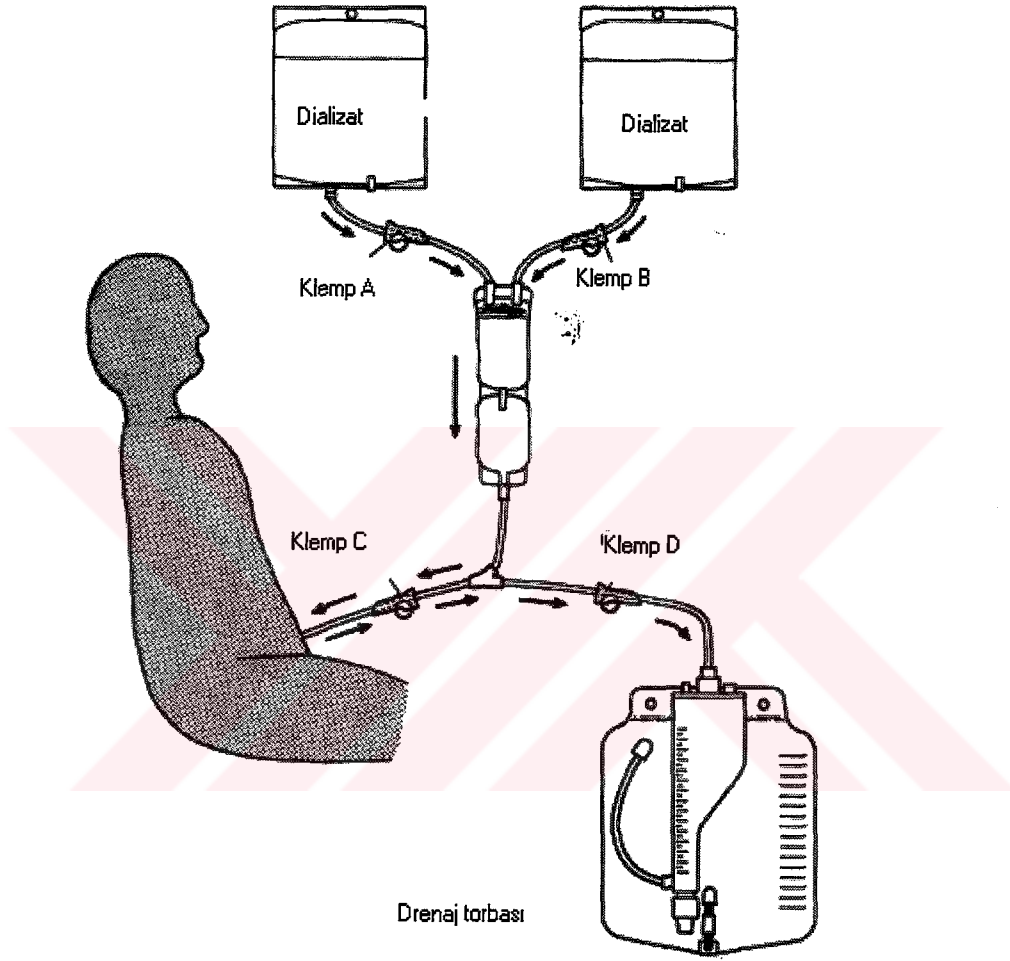
Hastalarda genellikle günde iki litre kadar su birikir ve bu su fazlası, yukarda anlatıldığı gibi, diyaliz solüsyonuna glikoz ilave edilerek vücuttan uzaklaştırılır. Diyaliz solüsyonu periton boşluğuna verildikten hemen sonra, glikoz yoğunluğu bakımından peritonun iki tarafı arasında büyük bir fark ortaya ve bu fark, kandaki su fazlasının hızla dializ solüsyonuna geçmesi ile sonuçlanır. Zaman geçtikçe, dializ solusyonundaki glikozun bir bölümü kana geçerek bu solüsyondaki glikoz yoğunluğunun, buna bağlı olarakta su diffuzyon hızının azalmasına neden olur.

Sonunda, diyaliz solüsyonundaki glikozla kandaki glikoz yoğunlukları arasında eşitlik kurulur ve plazma proteinlerinin zıt yöndeki osmotik etkisi nedeniyle, bu defa dializ solusyonundan kana doğru yavaş yavaş su geçişi başlar. % 1,36 ve %3,86 dextroz içeren dializ solusyonlarının infüzyondan sonra periton boşluğundaki dializ solusyonu hacminde zaman içerisinde görülen değişiklikler, şekil 6 da gösterilmiştir. Başlangıçta her iki solusyonun da hacmi, vücuttaki su fazlasının glikoz yoğunluk farkı nedeniyle hızla peritondan geçip dializ sıvısına katılması nedeniyle yükselir. Verilen hacimle (2 litre) gösterilen hacim arasındaki fark, kandan filtre edilen suya aittir. Bu hacim maksimal değere ulaştıktan sonra, glikozun diffüzyonla kana geçmesi sonucu azalmaya başlar. % 3,86 dextroz içeren dializ solüsyonu kullanıldığında, total hacmin daha yüksek olduğuna ve buna daha geç dönemde ulaşıldığı görülmektedir. Bunun nedeni yoğunluk farkının başlangıçta daha yüksek olması, kandaki su fazlasının daha çabuk alınmasıdır. Azalmaya başlama noktasının gecikmesi ise, daha fazla glikozun kana geçmesi için daha fazla zamana ihtiyaç duymasıdır. %1,36 dextroz içeren periton dializ solüsyonu 2 saat kadar periton boşluğunda bırakıldıktan sonra boşaltılırsa beraberinde en çok 350 ml su getirir. %3,86 dextroz içeren bir solüsyon ise 4 saatte en çok 1000 ml suyu vücuttan uzaklaştırır. İçilen su miktarı hastadan hastaya ve farklı koşullarda değiştiğinden, hergün ne kadar %1,36 ne kadar %3,86 dextroz içeren dializ solüsyonu kullanılması gerektiği kesin olarak söylenemez. Bu miktarlar bireysel sıvı dengesinin özellikleri belirlendikten sonra hasta ve doktoru arasında kararlaştırılır.

CAPD'NİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

CAPD kapalı bir sistemdir(şekil-5) bu sistemde sıvılar yer çekimi etkisi ile periton boşluğuna boşaltılır ve saatler sonra dışarıya drene edilir. Basit bir CAPD sistemi 0.5-3 litre peritoneal dializ sıvısı içeren plastik bir torba, bir transfer seti ve kalıcı Teckhoff kateterinden oluşur. Bu amaçla kullanılan bir çok kateterde mevcuttur ancak bu kateterlerin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Periton torbası ile transfer seti arasındaki bağlantı günde üç dört kez kesilmek zorundadır, bu prosedür steril olarak ve steril bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Transfer seti ile

dializ solusyonunu birbirine bağlayan bağlantı sistemlerinden en çok kullanılanı Y sistemidir (147).



Şekil-5 de kapalı bir sistem olan CAPD gösterilmektedir.

Bu sistemle peritondan sıvının boşaltılması işlemi yeni torbanın takılmasından sonra yapılır böylelikle sonradan boşaltılan sıvı kontaminasyon olan alanın yıkanmasını sağlar. Bu sistemde peritonit gelişme riski oldukça azalmıştır.

CAPD DE KULLANILAN STANDART SOLUSYONLAR

CAPD de kullanılan solusyonların içinde başta osmotik bir ajan olan glikoz gelir. Bunun dışında bu solusyonlarda laktat, sodyum, potasyum ve kalsiyum farklı konsantrasyonlarda bulunur. Daha önceleri bu solusyonlar içinde yer alan asetat sklerozan peritonit yapması nedeniyle CAPD solusyonlarında kullanılmasından vazgeçilmiştir(148). Laktat bazlı solusyonların pH'ının düşük olması nedeniyle bu solusyonların yerini bikarbonat bazlı solusyonlar almaktadır(149). Glikozun kullanımı bu solusyonları hiperosmolar olmasına neden olur, bu durum fizyolojik değildir. Glikoz hala en fazla kullanılan osmotik ajandır. Glikozun kullanımı ucuz ve güvenli olmasına rağmen uzun dönem kullanımı ve absorpsiyonu ultrafiltrasyonun kısa ömürlü olmasına , hiperinsulinemiye, hiperlipidemiye, günde 100-200 gram glikoz kullanıldığı içinde kilo alımına neden olabilir(150). Ayrıca uzun dönem glikozlu mayilerin kullanımı stromal proteinlerde glikozilasyonu sonucu ileri glikozillenme ürünlerine neden olarak peritonun hasarlanmasına neden olabilir(151,152). Glikoz yerine alternatif olarak izodekstrin ve aminoasit karışımları çok yaygın olmamakla birlikte kullanılabilir(153,154). Gelecekte izodekstrin, ve aminoasit solusyonları glikozun yerini alacakmış gibi görünmektedir.

CAPD NİN AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

Öğretilmesi göreceli olarak kolay bir yöntem olduğu için, hastalar kısa bir süre içinde bu yöntemi öğrenip evlerinde uygulamaya başlayabilirler. Hemodializin aksine CAPD uygulaması için çok kompleks araç ve gereçler gerektirmez. Hemodializ uygulaması yapılan hastaların sıvı dengeleri ve biyokimyasal durumlarında iniş ve çıkışlar gözlenir, halbuki bu durum CAPD hastalarında gözlenmez. CAPD hemodializ uygulamasına göre %25 daha ucuzdur. Özellikle diabet hastaları için çok uygun bir yöntemdir, çünkü hastalar insulin uygulamasını intra peritoneal olarak yapabilirler ve kan şekerlerini daha iyi kontrol edebilirler. Çocuklar ve kardiyovasküler hastalığı olan erişkinler CAPD ye daha kolay adapte olurlar. Bu yönteminin en önemli komplikasyonları infeksiyonlar, tekniğin uygulanması ile ortaya çıkan mekanik ve metabolik komplikasyonlardır.

Komplikasyonlar sonucunda hastalar hemodializ yöntemine geçmek zorunda kalırlar(155).

CAPD MORBİDİTE VE MORTALİTE

CAPD hastalarında morbidite ve mortalite hemodilaiz hastalarından farklı değildir. Her iki dializ yönteminde de mortalitenin en büyük nedeni %50-60 oranında kardiyovasküler hastalıklardır. Üremi, anemi, sıvı fazlalığı ve hiperlipidemi kardiyovasküler mortalitenin önemli nedenlerindendir. Hastanın hayat kalitesi indeksi her iki dializ yönteminde de başarılı bir transplantasyona göre daha düşüktür. Hemodializ ve CAPD uygulanan hastaların %60'ının sosyal hayatında ve seksüel aktivitelerinde kısıtlılık vardır. CAPD uygulanan hastaların ancak %1-4 ü 8 yıl sonunda bu yöntemle devam edebilirler , çünkü hastaların çoğunluğu teknik nedenlere bağlı komplikasyonlar nedeni ile hemodialize geçmek zorunda kalırlar. Hiperpermabil membranları olan hastalar ve malnutrisyonulu hastaların prognozu daha kötüdür.

CAPD NİN KOMPLİKASYONLARI

CAPD hastalarında morbiditenin en önemli nedenlerinde biri peritonit gelişimidir. Peritonit geliştikten sonra hastaların büyük bir çoğunluğu hemodializ terapisine geçmek zorunda kalır. Yeni tekniklerin gelişmesi ile beraber peritonit insidansı giderek azalmaktadır (156). Sürekli olarak periton drenajı yapıldığı için CAPD hastalarında peritoneal inflamasyonun oluşumu çabuk fark edilir. Peritondan boşaltılan sıvının koyulaşması hem hekim hemde hasta için peritonit açısından uyarı anlamına gelir. Peritonit genellikle kateterin lümeninde ve çevresinde gelişir. Peritonitin en önemli nedeni Stafilokokkus epidermidis başta olmak üzere gram pozitif bakterilerdir. Bunun dışında S. aureus, pseudomonas türleri, ve fungal ajanlarda ciddi peritonit nedeni olabilirler. Peritonitin tedavisinde intra peritoneal antibiyotik uygulaması ile hastaların %80 ninde evde bile tedavi edilebilir. Yeni geliştirilen yöntemlerle hastalarda gelişen peritonit sayısı 2-3 yılda bir kez olacak kadar azaltılabilir. Hastalarda sık sık peritonit gelişmesi periton hasarlanmasına neden olur böylelikle peritonun permabilitesi azalır.

BESLENME SORUNLARI

Uzun süreli CAPD tedavisi gören hastalarda bir çok zararlı metabolik olay ortaya çıkar. Düşük molekül ağırlıklı nitrojen artık ürünlerinin atılımının azalması ve protein, aminoasit gibi maddelerin kaybı gözlenebilir. Bu hastalarda aynı zamanda yetersiz besin alımı söz konusudur. CAPD hastalarının %10 'u ciddi beslenme yetersizliği, %30' u ise hafif-orta derecede beslenme yetersizliği gösterir. Besin alımının azalması, iştahın baskılanması, abdominal dolgunluk hissinin oluşumu, gecikmiş gastrik boşalma, glikoz absorpsiyonu, ve üremik metabolitlerin yeterince azaltılamaması gibi faktörler beslenme yetersizliğine katkıda bulunurlar.

CAPD 'NİN YETERLİLİĞİ

Periton dializinde düşük molekül ağırlıklı maddelerin klirensi hemodialize göre daha az olmasına rağmen bu yöntemle kronik böbrek yetersizliğinin yol açtığı üremi ve elektrolit bozuklukları etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Düşük molekül ağırlıklı maddelerin klirensini hasta hacmi, peritonun permabilitesi, ve residüel böbrek fonksiyonu gibi bir çok faktör etkileyebilir. Bir çok merkezde bu faktörler göze alınmadan hastalarda dört kez 2 litrelik dializat değişimi önerilir ancak bu yanlış bir uygulamadır yukarda sözü geçen faktörler göze alınarak değişim sayısı ve sıklığı belirlenmelidir. Dializin yeterliliğini belirlemek için fraksiyonel üre klirensi(total vücut suyu ile ilişkili belirli bir zaman dilimindeki üre klirensi) ve kreatinin klirensi kullanılır. Amerikan ulusal böbrek vakfı minimum üre klirensini 2.0 ve total kreatinin klirensini 60 Litre /hafta olarak belirlemiştir. Bu hedefler gerçekleştirilemezse üremi, azalmış protein alımı ve artmış mortalite riskleri ile karşılaşılabilir.

Periton boşluğunun düşük molekül ağırlıklı maddeleri arıtma kapasitesi kullanılan dializatın miktarına bağlıdır. Günde dört kez 2 litrelik değişim yapılması rezidüel böbrek fonksiyonu düşük olan 80 kiloluk bir hastaya yeterli gelmeyebilir. Periton içine 2.5-3 litrelik madde verilmesi klirensi artırılabilir ancak çoğu hasta bu durumu tolere edemez.

SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ

Son dönem böbrek hastalarında insülin direnci mevcut olup bu direnç, ileri ateroskleroz ve yüksek kardiyovasküler mortalite oranı ile beraberlik gösterdiği bilinmektedir(157). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda periferik dokularda oluşan insülin direnci, glukoz entoleransına yol açabilir.(158,159). Bu durum, aterosklerotik hastalık riskleri nedeniyle önerilecek diyaliz seçeneklerini belirlemek açısından önemlidir.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda insülin direncinin; üremik toksinler, egzersiz entoleransı, metabolik asidoz, sekonder hiperparatiroidi ve vitamin D yetersizliği gibi faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu faktörlerin birçoğunun katkısı olabilirse de, üremide insülin direncinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(160). Üremik hastalarda metabolik asidozun tedavisi, insülin duyarlılığını artırmaktadır. HD uygulamaları sonrası ise insülin sensitivitesi artırmaktadır(161,162). Son dönem böbrek hastalarında 10 hafta boyunca, haftada üç kez hemodiyaliz uygulanması sonrası insülin direncinin gerilediği gösterilmiştir(162). Bazı araştırmacılar aneminin düzeltilmesinin veya 1,25 (OH)₂ D₃ tedavisi sonrası insülin direncinin azaltıldığını göstermişlerdir(164-167), ancak bu sonuçlar diğer çalışmalar ile doğrulanmamıştır(168,169). HD hastalarında insülin duyarlılığı ile ilgili birçok klinik çalışma mevcut olmasına rağmen, CAPD tedavisi almakta olan erişkin üremik hastalarda insülin direnci gelişimine dair az miktarda bilgi mevcuttur. Glukoz toksisitesi, insülin direnci gelişiminde önemli bir faktördür(170). Gerçekten de CAPD solüsyonları fazla miktarda glukoz içermekte(%1.36, %2.77, %3.86) ve peritoneal glukoz absorpsiyonu; insülin sekresyonun artışına, hiperinsülinizme ve glukotoksositeye neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; erişkin non diabetik üremik hastalarda HD ve CAPD uygulamalarının B hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı üzerine etkisinin HOMA kullanılarak karşılaştırmaktır ayrıca eritropoetin tedavisinin bu hastalarda insulindir encine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

23 kadın ve 28 erkekten oluşan toplam 51 kişilik HD hastası (21-66 yaş arası olup ortalamaları 43.3 ± 13.9 yıl), 19 kadın ve 26 erkekten oluşan toplam 45 kişilik CAPD hastası (18-65 yaş arası olup ortalamaları 39.6 ± 1 yıl) ve 23 kadın ve 27 erkekten oluşan toplam 50 kişilik kontrol grubu (25-54 yaş arası olup ortalamaları 38.2 ± 6.6 yaş) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmama kriterleri; Konjestif Kalp Yetersizliği, Diabetes Mellitus ve uygun olmayan yatalak hastalar (son dönem solunum yetersizliği ve kanserli hastalar gibi...) olarak belirlendi. Hastaların tümü antihipertansif ilaçlar (α ve/veya β -blokör dışında), $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (kalsitriol; $0.25\text{-}1\mu\text{g/gün}$ dozunda) ve kalsiyum asetat ($750\text{mg-}3\text{g/gün}$ dozunda) tedavisi almakta olan veya yeni almaya başlamış olan hastalardı. Bireysel olarak kullanmakta oldukları ve insülin duyarlılığını etkileyecek ilaç almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubunda hiç kimsede diabet veya başka önemli bir hastalık yoktu. HD hastalarındaki ortalama HD uygulanma süresi 19 ± 13 ay ve CAPD hastalarında ise 20 ± 12 ay idi. Günlük CAPD uygulamalarında kullanılan solüsyon miktarı 2 litre olup glukoz içeriği $1.36\text{-}3.86$ g/dL idi. CAPD hastaların tümü 4 kez değişim yapmakta idiler. HD, 12-15 hafta boyunca, haftada 3 kez olmak üzere biyokompatible (polisulfon) membran kullanılarak uygulandı. 51 HD hastasının 28'i ve 45 CAPD hastasının 24'ü eritropoetin kullanmaktaydı. Almakta oldukları ortalama EPO dozu; 145 ± 32 Ü/kg/hafta idi. Hemodializ ve CAPD tedavisi gören son dönem böbrek yetersizlikli hastaların metabolik parametreleri ile kontrol grubunu parametreleri karşılaştırıldı hangi grubun insülin sensitivitesi açısından farklı olduğu araştırıldı. Eritropoetin tedavisinin insülin direncine olan etkisini ortaya koymak için ise hemodializ ve CAPD grubu hastalar eritropoeitin tedavisi alıp almadıklarına göre iki gruba ayrıldı böylelikle 4 grup oluşturuldu ve bu grupların parametreleri karşılaştırıldı.

B-Yöntem

1-Antropometrik ölçümler: Tüm hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü ve beden kitle indeksleri hesaplandı. Vücut ağırlıkları ayakkabısız ve yaklaşık 0.5 kg olan hafif elbiseler ile ölçüldü ve kilogram (kg) cinsinden

kaydedildi. Boyları, ayakkabı veya şapka olmaksızın ölçüldü ve santimetre (cm) cinsinden kaydedildi. Beden kitle indeksleri hesabı için kilogram cinsinden ağırlıkları, metre cinsinden boylarının karesine oranlandı (kg/m^2). Bel çevresi için maksimal abdominal genişliğin olduğu çevre, cm cinsinden ölçüldü. Kalça çevresi için büyük trokantör üzerinden geçen en geniş kalça çevresi yine cm cinsinden ölçüldü. Vücut yağ oranı ve yağ kitlesi bioelektrik impedance (Tanita body composition analyzer. TANITA Corporation 14-2, 1-chome, Maeno-cho, Itabashi-ku Tokyo, Japan) ile ölçüldü. Hastane ekibinden deneyimli tek bir kişi kan basınçlarını ölçtü. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı izinleri alındı.

2-Biyokimyasal değerlendirme: Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri Abbott Aeroset Autoanalyser ile 12 saat açlık sonrasında sabah 08.00 de ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyi, Friedwald denklemi ($\text{LDL-kol.} = \text{Total kol.} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$) ile hesaplandı. HD hastalarında sabah 08.00'de diyaliz öncesi ve diyalizin 120. dakikasında, benzer şekilde CAPD hastalarında sabah 8'de diyaliz öncesi ve peritoneal diyalizat sıvısını infüzyonunun 120. dakikasında glukoz ölçümleri için kan örnekleri alındı. İnsülin düzeyleri ölçümü için sabah 8'de alınan kan örnekleri hemen santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri toplandıktan sonra ölçüm zamanına kadar -80°C 'de saklandı. Serum demir ve toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC) spektrofotometrik olarak ölçüldü (Aeroset, Japan). PTH düzeyleri chemilunoassay (Immulate 2000 EPC Diagnostic product Corp, USA) ile ölçüldü. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri radioimmonoassay (Immunodiagnostic system, USA) ile ölçüldü. Serum insülin düzeyleri radioimmonoassay (RIA, Diagnostic System Laboratories, Webster, Texas, USA, Berthold LB 2111) ile ölçüldü. İntra-assay varyasyon katsayısı 4.75, 17.62 and 54.60 $\mu\text{U/ml}$ serum konsantrasyonları için sırası ile %8.2, %4.8 and %6.3 idi. Inter-assay varyasyon katsayısı ise 4.92, 16.23, and 52.92 $\mu\text{U/ml}$ serum konsantrasyonları için sırası ile 11.2%, 7.5% and 4.7% idi.

3-Beta hücre fonksiyonunun ve doku insulin sensitivitesinin değerlendirilmesi: açlık kan şekeri ve insulin düzeylerinden yararlanılarak matematiksel bir yöntem olan HOMA kullanıldı(111). Pankreatik beta hücre

fonksiyonları (HOMA-(%B)) ve insulin sensitivitesi (HOMA-(%S) değerleri HOMA ve CIGMA bilgisayar programı kullanılarak belirlendi. (Dr. Jonathan C Lewy, Diabetes Research Laboratories, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford).

4-İstatistiksel analiz: Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirlendi sayısal değerler ANOVA ile karşılaştırıldı. ANOVA değerlendirilmesinden sonra farklılığı ortaya koymak için Tukey testi kullanıldı. Son dönem böbrek yetersizliği ile ilgili verilerin hemodializ ve CAPD hastalarında karşılaştırılmasında ise independent-t testi kullanıldı. P değeri 0.05 altında olduğu durumda anlamlı olarak Kabul edildi.

BULGULAR

İki hasta grubu arasında yaş ortalaması, boy, kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, yağ oranı, yağ kitlesi, kreatinin, kalsiyum, fosfor, potasyum, total protein, albümin, demir bağlama kapasitesi, paratiroid hormon ve diyaliz öncesi glukoz düzeyleri açısından belirgin bir fark yoktu. Fakat 120. dakika glukoz düzeyi CAPD hastalarında HD hastalarına göre daha yüksek bulundu ($p<0.007$). CAPD ve HD hastalarında HDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu. LDL-kolesterol düzeyi CAPD uygulanan hastalarda, HD uygulanan hastalar ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (sırası ile; $p<0.001$ ve $p<0.0001$). CAPD ve HD hastaları trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek (sırası ile; $p=0.004$ ve $p<0.0001$) iken ortalama trigliserid düzeyleri bakımından CAPD ve HD hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları bakımından CAPD ve HD hastaları arasında anlamlı bir farka rastlanmazken, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı.

Şekil-6 de görüldüğü gibi CAPD hastalarında ortalama insülin düzeyi, HD hastaları ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (sırası ile; $p<0.001$ ve $p<0.0001$). diğer taraftan HD hastaları ile kontrol grubu insülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. CAPD hastaları HOMA-(%B) düzeyinde HD hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptanmasına rağmen (sırası ile; $p<0.02$ ve $p<0.04$) HD hastaları ile kontrol grubu HOMA-(%B) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. CAPD hastaları HOMA-(%S) düzeyleri HD hastaları ve kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı (sırası ile; $p=0.002$ ve $p<0.001$). HD hastaları ve kontrol grubu HOMA-(%S) düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı (figür 2 ve 3). CAPD ve HD hastaları ile kontrol grubuna ait tüm antropometrik ve biyokimyasal bilgiler tablo-4 de sunulmuştur

	HD Grup (n=51)	CAPD Grup (n=45)	kontrol (n=32)	P değeri
Yaş (yıl)	43.3± 13.9	39.6 ±12.0	38.2± 6.6	Ns
Boy (m)	1.63± 9.8	1.65± 8.9	1.60 ± 5.5	Ns
Ağırlık (kg)	58.1± 13.7	60.8± 13.9	61.7 ± 12.2	Ns
BMI (kg/m ²)	21.6± 5.0	22.5± 3.9	23.7 ± 4.1	Ns
Bel çevresi (cm)	83.1± 13.0	85.4± 12.8	76.8 ±13.2	Ns
Kalça çevresi (cm)	93.6± 9.2	96.2± 8.5	98.4± 8.8	Ns
Yağ yüzdesi	22.4 ± 11.1	20.3± 8.2	21.1 ± 6.6	Ns
Yağ kitlesi (kg)	14.3± 9.5	13.0± 6.9	13.9 ± 6.5	Ns
Total-kolesterol (mg/dl)	161± 40	186 ± 47	163 ± 30	Ns
HDL-kolesterol (mg/dl)	37.±10 ^a	36 ±7.5 ^a	45 ± 12	<0.001
LDL-kolesterol (mg/dl)	96± 34 ^b	118± 33 ^{b,c}	91 ± 24 ^c	<0.001
Trigliserid (mg/dL)	169± 69 ^d	167 ± 95 ^d	107± 64	<0.005
Sistolik K.B (mmHg)	135± 25 ^e	141± 26 ^e	116± 10	<0.0001
Diastol. K.B(mmHg)	83 ± 13.7 ^e	84± 9 ^e	74± 10	<0.0001
Glikoz açlık	5.3± 1.9	5.5± 1.2	4.9 ±0.7	Ns
İnsulin (μIU/ml)	5.8± 5.4 ^f	9.8 ±7.4 ^{f,g}	4.8 ± 2.3 ^g	<0.0001
HOMA- (%B)	91 ± 62 ^h	125± 71 ^{h,i}	93 ±49 ⁱ	<0.01
HOMA- (%S)	109 ± 67 ^j	70± 44 ^{j,k}	114 ± 50 ^k	<0.0001

Tablo-4 CAPD, HD ve kontrol grubunun andropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri HOMA-(%B) ve HOMA-(%S) düzeyleri gösterilmektedir. Kontrol grubunun HDL-kolesterol düzeyleri HD ve CAPD grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu(a).

CAPD grubunun LDL-kolesterol düzeyleri hemodiyaliz ve kontrol grubundan yüksekti (b, $p<0.001$ and c, $p<0.0001$ sırasıyla).

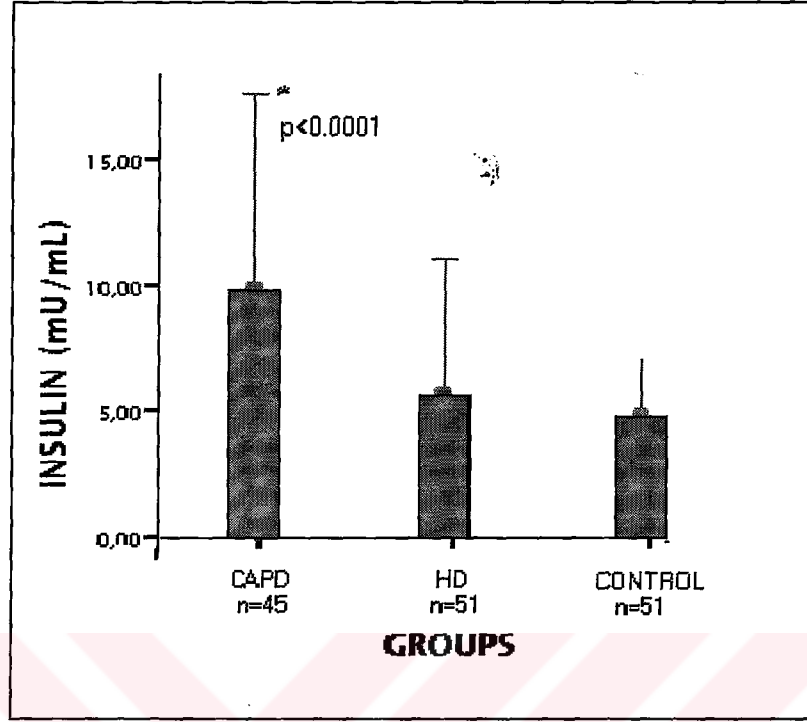
HD and CAPD grubunun trigliserid düzeyi kontrol grubundan yüksekti (d). HD ve CAPD grubunun sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı kontrol grubundan yüksekti(e).

CAPD hastalarının ortalama insulin düzeyleri HD ve kontrol grubundan daha yüksektir(f, $p<0.001$, g: 0.0001).

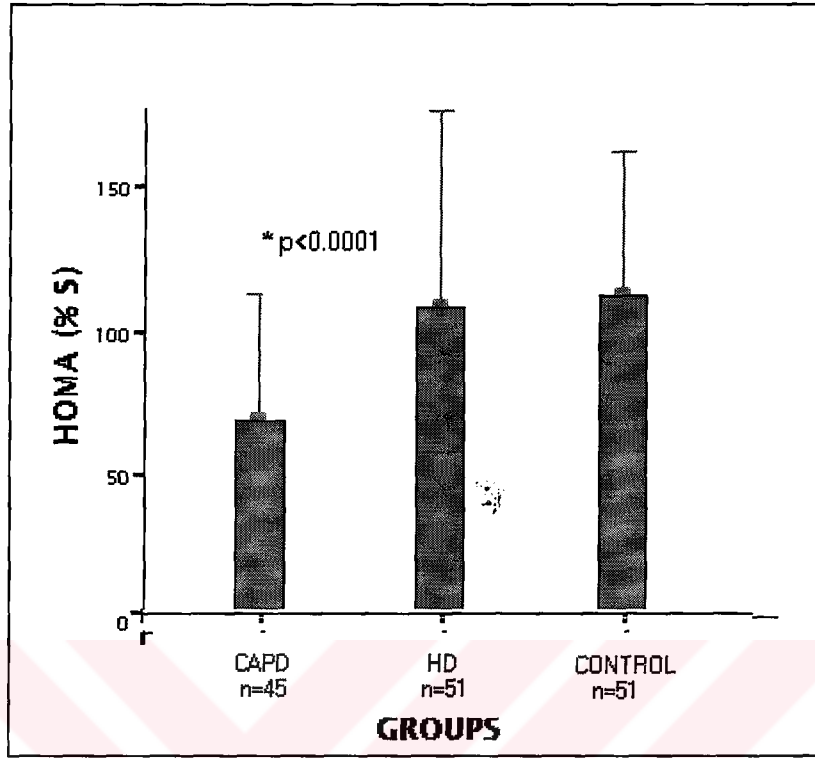
CAPD grubunun HOMA- (%B) değerleri hem HD grubundan hemde kontrol grubundan yüksektir(h: $p=0.02$, i: $p=0.04$. CAPD grubunun HOMA-(%S) düzeyi HD grubu ve kontrol grubundan daha düşüktür(j: $p=0.002$, k: $p<0.001$).

Tablo-5. CAPD ve HD hastalarının son dönem böbrek yetersizliği ile ilgili biyokimyasal parametrelerin karşılaştırmaları gösterilmektedir.

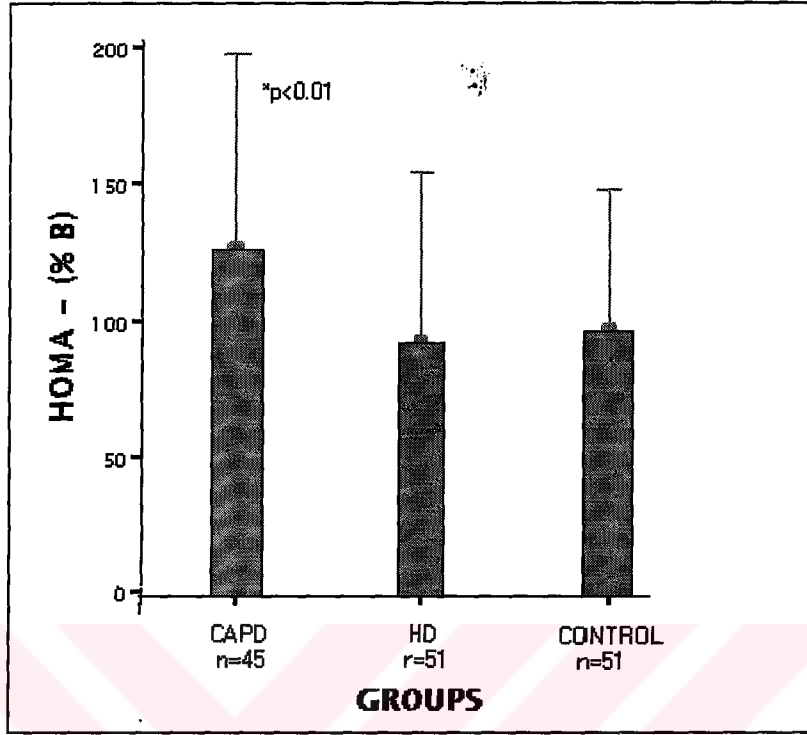
	HD(n=51)	CAPD(n=45)	
Potasyum (mEq/l)	4.67 ± 0.9	4.63± 0.9	Ns
Total kalsiyum (mg/dl)	8.5 ± 1.5	8.4 ± 1.5	Ns
Hematokrite (%)	28.9± 4.9	28.1 ±6.4	Ns
Urea (mg/dl)	158 ± 53*	109 ± 30	P<0.002
Creatinine (mg/dl)	9.95±2.9	10.6 ± 3.0	Ns
PO4 (mg/dL)	5.46 ± 1.6	5.50 ± 1.4	Ns
Total protein (g/dl)	6.90 ± 0.73	6.84 ± 1.03	Ns
Albumin (g/dl)	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.6	Ns
Serum demir (mcg/dl)	104 ± 60	96 ± 42	Ns
Total demir bağlama kapasitesi(mcg/dl)	305± 71	290 ± 89	Ns
Paratiroid hormon (pg/ml)	541 ± 174	532 ±183	Ns
Arterial pH	7.38± 0.1	7.36± 0.2	Ns
HCO ₃ (mEq/l)	22 ±2	22 ±3	Ns
1-25 (OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	21 ± 2	20± 3	Ns
Glikoz dializ öncesi (mmol/L)	5.3± 1.9	5.5± 1.2	Ns
Glikoz dializ sonrası (mg/dl)	5.32 ±1.4	6.4±1.1**	<0.007



Şekil-6 CAPD hastalarının insülin düzeyleri HD hastaları ve kontrol grubundan daha yüksekti



Şekil-7 CAPD hastalarının insülin sensitivitesi HD hastaları ve kontrol grubundan daha düşüktü.



Şekil-8 CAPD hastalarının HOMA-(%S) düzeyleri HD hastaları ve kontrol grubundan daha yüksekti

	HD EPO+ n=28	HD (EPO-) n=23	CAPD (EPO+) n=14	CAPD (EPO-) n=31	P değeri
Yaş (yıl)	41.3±14	45,6 ± 13	39,9± 13	39,5± 11	AN
Boy (cm)	164 ± 9	163± 7	164± 8	165± 9	AN
Ağırlık(kg)	55.5±13,7	61,2± 13,4	57,2 ± 11,7	62,4± 14,7	AN
BMI (kg/m ²)	20.4± 4.2	23,1± 5,5	21,1± 3,8	23,2± 3,8	AN
Bel çevresi (cm)	88,3±13,6	86,0± 10,6	88,5± 12	89,8 ± 13	AN
Kalça çevresi (cm)	96.1± 9	95,3± 8	97,2± 8	98,1 ± 8	AN
Yağ yüzdesi (%)	21.7 ± 9.4	23,4± 13,0	18,2 ± 8,6	21,4± 8,0	AN
Yağ kitlesi (kg)	12.7± 7.4	16,3 ± 11,5	10,3 ± 4,8	14,3± 4,5	AN
Sistolik K.B(mmHg)	142± 25	128± 22	141± 24	141± 26	AN
Diastolik K.B(mmHg)	85± 11	81± 12	84 ± 8	83,8 ± 9,8	AN
Total koles (mg/dl)	165± 35	155 ± 46	197 ± 55	181 ± 43	P<0.02
HDL-koles (mg/dl)	29.5± 8.2	30,0 ± 6,7	38,1 ± 12,9	37,5± 9,4	P<0.001
LDL-koles (mg/dl)	98± 26	94± 42	126 ± 35	115± 32	P<0.01
Trigliserid (mg/dl)	194± 77	161± 50	196± 117	139± 34	AN
Hemotokrit (%)	28.9 ± 5.0	28,9 ± 4,9	28,6± 6,1	27,9± 6,9	AN
Üre (mg/dl)	157±54	159 ± 54	158± 37	157± 28	AN
Kreatinin (mg/dl)	9.9 ± 2.7	9,9 ± 3,1	11,2± 3,4	10,3 ± 2,9	AN
Kalsiyum (mg/dl)	8.58±1.6	8,53± 1,3	8,20 ± 1,8	8,62± 1,35	AN
Fosfat(mg/dl)	5.47± 1.7	5,45± 1,5	4,95 ± 1,6	5,62 ± 1,3	AN
Potasyum mEq/l	4.6± 0.9	4,7 ± 1,0	4,6± 0,5	4,5 0,9	AN
T-protein(mg/dl)	6.5 ± 0.6	6,5 ± 0,8	6,4± 0,8	6,4± 1,1	AN
Albumin (mg/dl)	3.3 ± 0.4	3,3± 0,3	3,4 ± 0,5	3,39± 0,7	AN
Serum demir (mg/dl)	92.0± 42	119± 74	100,9± 60	98 ± 31,6	AN
Total D.B.K.	306± 50	303± 91	274± 56	297 ± 100	AN
PTH	501± 587	588± 573	342± 389	572 ± 650	AN
Glikoz (mmol/L)	5.24± 1.5	5,53 ± 2,3	6,04 ± 1,7	5,32± 1,0	AN
İnsulin mIU/ml	3.96±4.45	8,04 ± 5,73	10,38± 8,41	9,61± 7,53	P<0.004
HOMA-(%B)	63 ± 31	125± 73	135± 92	120± 60.	P<0.001
HOMA-(%S)	137± 57	76± 64	64 ± 33	73 ± 48	P<0.0001

Tablo-6 Eritropoetin tedavisi alan ve almayan hemodializ ve CAPD hastalarının metabolik ve antropometrik parametrelerinin karşılaştırmaları gösterilmektedir. (Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan parametreler AN kısaltması ile gösterilmiştir)

Eritropoetin tedavisi alan CAPD hastalarının total-kolesterol düzeyi eritropoetin tedavisi almayan hemodializ hastalarından daha yüksek olarak saptandı. Eritropoetin tedavisi almış CAPD hastalarının HDL-kolesterol düzeyi eritropoetin tedavisi almış hemodializ hastalarına göre daha yüksektir ($p<0.05$). Eritropoetin tedavisi almamış CAPD hastalarının HDL- kolesterol düzeyi eritropoetin tedavisi almış ve almamış hemodializ hastalarından daha yüksekti (sırası ile $p<0.006$, $p<0.02$). Eritropoetin tedavisi almış hemodializ hastalarının insülin düzeyi eritropoetin tedavisi almış ve almamış CAPD hastalarından daha düşük olarak saptandı (sırası ile $p<0.02$, $p<0.007$). Eritropoetin tedavisi almış hemodializ hastalarının HOMA-(%B) düzeyi eritropoetin tedavisi almamış hemodializ hastalarından, eritropoetin tedavisi almış ve almamış CAPD hastalarından daha düşük olarak saptandı (sırası ile $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.06$). Eritropoetin tedavisi almış hemodializ hastalarının HOMA-(%S) düzeyi eritropoetin tedavisi almamış hemodializ hastalarından, eritropoetin tedavisi almış ve almamış CAPD hastalarından daha yüksek olarak saptandı (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.0001$).

TARTIŞMA

Sunduğumuz bu çalışmada temel dikkat çekici bulgular; 1-CAPD hastalarının insülin duyarlılığı indeksi (HOMA(%S)) HD hastaları ve kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. 2-CAPD hastalarının B hücre fonksiyon indeksi (HOMA(%B)) değeri, HD hastaları ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Birçok durum insülin duyarlılığını azaltabilir. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinizm nedeni olarak en iyi bilinen neden obezite ve özellikle de abdominal obezitedir(171). Tüm grupların (CAPD, HD ve kontrol) yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, yağ oranı ve yağ kitlesi istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. O halde CAPD hastalarındaki bu insülin direnci obezite ve ilişkili olduğu diğer durumlara bağlı olamaz. Bu nedenle CAPD hastalarındaki insülin direncinin CAPD uygulamasına veya diğer üremik sonuçlara bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Diyaliz modalitelerinin insülin direncine etkileri daha önce çalışılmış ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Delareu ve arkadaşları(172), bir çalışmada CAPD'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarındaki insülin direncinin nedeni olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak diğer taraftan Mak RH(173), HD ve CCPD (continuous cycling peritoneal dialysis) hastalarında renal replasman tedavisi öncesi ve sonrasında insülin duyarlılığını değerlendirdiği çalışmada, CCPD hastalarında 3 aylık bir tedavi sonrasında insülin duyarlılığının HD hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Bir başka çalışmada; Kobayashi S(174), 5.4 haftalık CAPD tedavisinin HD gibi insülin duyarlılığını normalleştirdiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda ortalama CAPD tedavisi süresi önceki çalışmalardan daha uzun olup CAPD hastalarını, HD hastaları ve kontrol grubuna göre daha fazla insülin direncine sahiptiler. Yüksek kan glukoz düzeyi düzeyi insülin duyarlılığını bozabilir ve bu kavram glukotoksisite teorisi olarak adlandırılır(170). CAPD solüsyonları (1.36-3.86 g/dL) HD sıvılarından daha fazla glukoz içerirler. CAPD hastalarında peritoneal diyaliz

sıvılarından muhtemel glukoz absorpsiyonu kronik insülin sekresyonu uyarısına, hiperinsülinizm ve glukotoksisiteye neden olur. Bizim çalışmamızda diyaliz sonrası dönemde CAPD hastalarının serum glukoz düzeylerinde anlamlı bir yükselme gözlemlendi. Bu sonuç CAPD solüsyonu glukoz içeriğinin peritoneal absorpsiyonunun serum glukoz düzeyinde yükselmelere neden olduğuna ve bunun da glukotoksisite ile insülin duyarlılığını etkilediğine işaret eder. Metabolik sendrom ve aterosklerozda insülin direncinin en önemli nedeninin bu glukotoksisite olduğu iyi bilinmektedir(170).CAPD solüsyonlarına bağlı uzun dönem glukoz yüklenmeleri çalışma grubumuzda insülin duyarlılığındaki bozulmadan sorumlu olabilir.

HD hastalarında HOMA-(%B) ve HOMA-(%S) değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç dolaylı olarak CAPD solüsyonlarının glukoz içeriğinin insülin direnci gelişiminde çok önemli olduğunu gösterir.

Bu çalışmada eritropoetin tedavisi alan hemodializ hastalarının HOMA-(%S) indeksi eritropoetin tedavisi almayan hemodializ hastaları ve CAPD hastalarından (eritropoetin alan ve almayan) istatistiksel olarak yüksek bulundu. Eritropoetin tedavisi alan hemodializ hastalarının HOMA-(%B) indeksi ise eritropoetin tedavisi almayan hemodializ hastaları ve CAPD (eritropoetin alan ve almayan) hastalarından düşük bulundu. Bu bulgulara göre hemodializ hastalarında eritropoetin kullanımı insülin duyarlılığını artırırken benzer etkiler eritropoetin kullanan CAPD hastalarında gözlenmemektedir. Borissova ve arkadaşları (175) tip1 diabetli son dönem böbrek yetersizlikli hastalara 5 ay boyunca eritropoetin tedavisi uygulamışlar ve euglisemik klemp tekniği ile bakılan insülin duyarlılığının eritropoetin tedavisinden sonra arttığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar eritropoetin tedavisinden sonra arterial PO₂ düzeylerinde artış ve laktat konsantrasyonlarında azalma gözlemlemişler ve dokudaki oksijen artışının insülin etkinliğini arttırdığını savunmuşlardır. Bir başka araştırmada ise hemodializ tedavisi gören hastalara eritropoetin tedavisi verildiğinde insülin rezistansının düzeldiği gözlemlenmiştir (164). Bizim çalışmamız her iki araştırmanın sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Bu çalışmada eritropoetin tedavisi alan CAPD

hastalarının aynı tedaviyi alan hemodializ hastalarına göre insülin duyarlılığının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Hemodializ hastalarında insülin duyarlılığına arttıran eritropoetin CAPD hastalarında insülin duyarlılığına etki etmemiştir.

PTH hormon fazlalığı veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliğinin üremideki insülin anormalliklerinin nedeni olabilecekleri bir kaç çalışma ile ortaya konulmuştur (165,176) Çalışmamızda HD ve CAPD hastaları serum albümin ve PTH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır, bu nedenden dolayı PTH düzeyi ve hipoalbumineminin bu durumdan sorumlu gibi görünmemektedir. Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi üremik hastalarda insülin direncine katkıda bulunan en önemli faktördür. HD ve CAPD hastalarında serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeylerini ölçtük ve karşılaştırdık, fakat serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulamadık. Çünkü hemen tüm hastalar aktif D vitamini (calcitriol) kullanmaktaydı. Bu nedenle de CAPD hastalarında serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeylerini insülin direnci ile ilişkilendiremedik.

Metabolik asidoz, üreminin sık komplikasyonlarından olup insülin direnci patogeneze katkıda bulunan faktörlerdendir. DeFronzo ve arkadaşlarının glikoz klemp tekniği kullanarak yaptıkları önceki çalışmalarda, son dönem böbrek hastalarında glukoz entoleransının temel nedeninin periferik doku insülin duyarsızlığı olduğu gösterilmiştir (158,163). Bizim çalışmamızda, CAPD ve HD hastalarının ortalama serum pH değerleri arasında istatistiksel bir fark görmedik. Bu nedenle CAPD hastalarımızda insülin direncinin, metabolik asidozun bir sonucu olduğunu söyleyemeyiz.

Sonuç olarak: 1- CAPD tedavisi, non diabetik son dönem böbrek hastalarında insülin duyarsızlığının nedeni olarak görünmektedir. 2- CAPD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriği ve neden olduğu glukotoksisite, CAPD hastalarındaki insülin direncinden sorumlu olabilir. 3- CAPD hastalarındaki insülin direnci, ateroskleroz ve yüksek kardiyovasküler mortalite oranı nedeni ile önemli bir bakış noktası olabilir. 4- Eritropoetin kullanımının hemodializ hastalarında insülin direncini üzerine olumlu etkileri olabilir.

ÖZET

AMAC: Non diabetik üremik hastalarda hemodiyaliz ve CAPD'nin B hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı üzerine etkisini Homeostasis Model Assessment (HOMA) kullanılarak karşılaştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM : 51 Hemodializ, 45 CAPD ve 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevresi, yağ kitlesi, vücut yağ oranları ölçüldü ve beden kitle indeksleri hesaplandı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, insülin, potasyum, paratiroid hormon ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeyleri ölçüldü. Glukoz düzeyleri, dializ uygulaması öncesi ve uygulamanın 120. dakikasında ölçüldü. Pankreatik B hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı HOMA ile değerlendirildi.

BULGULAR: CAPD uygulanan hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri, hemodializ uygulanan hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (sırası ile; $p<0.001$ ve $p<0.0001$). dializ öncesi glukoz düzeylerinde iki hasta grubu arasında belirgin bir farklılık saptanmadı. Ancak 120. dakikada CAPD hastalarında ölçülen ortalama glukoz düzeyi, hemodializ hastalarına göre daha yüksek bulundu ($p<0.007$). CAPD hastalarındaki insülin düzeyleri, HD hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (sırası ile; $p<0.001$ ve $p<0.0001$). HOMA-S düzeyleri CAPD hastalarında, HD hastaları ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü (sırası ile; $p<0.002$ ve $p<0.001$)

SONUÇ: CAPD tedavisi, non diabetik son dönem böbrek hastalarında insülin direncine yol açabilir. Bu dirençten, CAPD solüsyonlarının yüksek glukoz içeriği ve bunun neden olduğu glukotoksiste sorumlu olabilir.

Anahtar kelimeler:HOMA-(%S), HOMA-(%B), insülin, üremi, hemodiyaliz, CAPD, asidoz, PTH.

ABSTRACT

BACKGROUND: to compare the effects of HD and CAPD on beta-cell function (%B) and insulin sensitivity (%S) in adult non-diabetic uraemic patients by using the Homeostasis Model Assessment (HOMA).

SUBJECTS AND METHODS : Fifty-one HD patients 45 CAPD patients, and 50 healthy control subjects were included to the study. All of the patients height, weight and waist and hip circumference, fat mass, fat percent were measured and body mass index was calculated. Total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, urea, creatinine, insulin, potassium, parathyroid hormone and 1,25 dihydroxycholecalciferol levels were measured. Glucose levels were measured before and at the 120th minute after initiation of dialysis modality. Homeostasis Model Assessment (HOMA) was used indices of pancreatic beta cell function [HOMA-(%B)] and tissue insulin sensitivity [HOMA-(%S)].

RESULTS: LDL-cholesterol levels of patients with CAPD was higher than hemodialysis group and control group ($p<0.001$ and $p<0.0001$ respectively). Pre-dialysis glucose levels of two groups were not found significantly different. But at 120th minute mean glucose level in CAPD patients was higher than HD patients ($p<0.007$). Insulin levels of CAPD group were higher than HD group and control group ($p<0.001$, $p<0.0001$ respectively). HOMA- (%B) values of CAPD group were higher than both HD and control group ($p<0.02$, $p<0.04$ respectively). HOMA-(%S) levels of CAPD group was significantly lower than HD and control group ($p<0.002$, $p<0.001$ respectively).

CONCLUSIONS: 1- CAPD treatment may lead to insulin insensitivity in non-diabetic ESRD patients. 2-High glucose content of CAPD solutions and, therefore glucotoxicity, may be responsible from this insulin resistance in CAPD patients.

Key words: HOMA-(%S), HOMA-(%B), insulin, uremia, hemodialysis, CAPD, acidosis, PTH.

REFERANSLAR

- 1-American Diabetes Association. 1998 Concensus development conference on insulin resistance. *Diabetes care.*, 21:310-314.
- 2- Bloomgarden ZT. 1998 Insulin resistance: current concepts. *Clin Ther.*, 20: 216-231.
- 3- Baillie GM, Sherer JT, Weart CW. 1998 Insulin and coronary artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? *Ann Pharmacother.* 32(2):233-47.
- 4-Guyton AC, Hall JE. 1996 Insulin glucagon, and diabetes mellitus. In textbook of medical physiology. 9th edition Philadelphia, PA: WB Saunders company, 971-83.
- 5-Granberry MC, Fonseca VA. 1999 Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J.* 92(1):2-15.
- 6- Turner NC, Clapham JC. 1998 Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res.* 51:33-94.
- 7-Yki-Järvinen H 1994 Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343:91-95
- 8-Kahn CR 1994 Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 4:1066-1084
- 9-Kelley D, Mitrakou A, Marsh H, Schwenk F, Benn J, Sonnenberg G, Arcangeli M, Aoki T, Sorensen J, Berger M, Sonksen P, Gerich J 1988 Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load. *J Clin Invest* 81:1563-1571
- 10-Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard Jr GA, Pilo A, Olsson M, Wahren J, DeFronzo RA 1985 The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes* 34:580-588
- 11-Beck Nielsen H, Groop LC 1994 Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 94:1714-1721

- 12-Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J 1995 Pancreatic β -cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 273:1855–1861
- 13-Volk A, Renn W, Overkamp D, Mehnert B, Maerker E, Jacob S, Balletshofer B, Haring HU, Rett K 1999 Insulin action and secretion in healthy, glucose tolerant first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of body weight. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:140–147
- 14-Finegood DT, Bergman RN, Vranic M 1987 Estimation of endogenous glucose production during hyperinsulinemic-euglycemic glucose clamps. Comparison of unlabeled and labeled exogenous glucose infusates. *Diabetes* 36:914–924
- 15-Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE 1997 Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 40:749–757
- 16-Perriello G, Pampanelli S, Del-Sindaco P, Lalli C, Ciofetta M, Volpi E, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB 1997 Evidence of increased systemic glucose production and gluconeogenesis in an early stage of NIDDM. *Diabetes* 46:1010–1016
- 17-DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E 1982 Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23:313–319
- 18-Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE 1988 Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 37:15–21
- 19-Bogardus C, Lillioja S, Howard BV, Reaven G, Mott D 1984 Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulindependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 74:1238–1246
- 20-Ferrannini E, Smith JD, Cobelli C, Toffolo G, Pilo A, DeFronzo RA 1985 Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *J Clin Invest* 76:357–364

- 21-Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J 1990 Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 39:1381–1390
- 22-Randle PJ, Priestman DA, Mistry SC, Halsall A 1994 Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem* 55[Suppl]:1–11
- 23-Saloranta C, Groop L 1996 Interactions between glucose and FFA metabolism in man. *Diabetes Metab Rev* 12:15–36
- 24-Boden G 1997 Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM [published erratum appears in *Diabetes* 1997 Mar;46(3):536]. *Diabetes* 46:3–10
- 25-Foley JE 1992 Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15:773–784
- 26-Nurjhan N, Consoli A, Gerich J 1992 Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 89:169–175
- 27-Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR 1982 Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 215:185–187
- 28-Thies RS, Molina JM, Ciaraldi TP, Freidenberg GR, Olefsky JM 1990 Insulin-receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from kontrol, obese, and NIDDM subjects. *Diabetes* 39:250–259
- 29-Freidenberg GR, Henry RR, Klein HH, Reichart DR, Olefsky JM 1987 Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 79:240–250
- 30-Caro JF, Sinha MK, Raju SM, Ittoop O, Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Dohm GL 1987 Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 79:1330–1337
- 31-Klein HH, Vestergaard H, Kotzke G, Pedersen O 1995 Elevation of serum insulin concentration during euglycemic hyperinsulinemic clamp studies leads to similar activation of insulin receptor kinase in skeletal muscle of subjects with and without NIDDM. *Diabetes* 44:1310–1317

- 32-Bak JF, Moller N, Schmitz O, Saaek A, Pedersen O 1992 In vivo insulin action and muscle glycogen synthase activity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effects of diet treatment. *Diabetologia* 35:777–784
- 33-Obermaier-Kusser B, White MF, Pongratz DE, Su Z, Ermel B, Muhlbacher C, Haring HU 1989 A defective intramolecular autoactivation cascade may cause the reduced kinase activity of the skeletal muscle insulin receptor from patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Biol Chem* 264:9497–9504
- 34-Nyomba BL, Ossowski VM, Bogardus C, Mott DM 1990 Insulin-sensitive tyrosine kinase: relationship with in vivo insulin action in humans. *Am J Physiol* 258:E964–E974
- 35-Maegawa H, Shigeta Y, Egawa K, Kobayashi M 1991 Impaired autophosphorylation of insulin receptors from abdominal skeletal muscles in nonobese subjects with NIDDM. *Diabetes* 40:815–819
- 36-Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM 1994 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* 78:471–477
- 37- Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM, Henry RR 1988 Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non- **insulin**-dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 82:1398–1406
- 38-Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, Backer JM, Araki E, Wilden PA, Cahill DA, Goldstein BJ, White MF 1991 Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 352:73–77
- 39-Sun XJ, Wang LM, Zhang Y, Yenush L, Myers-MG J, Glasheen E, Lane WS, Pierce JH, White MF 1995 Role of IRS-2 in insulin and cytokine signalling. *Nature* 377:173–177
- 40-Lavan BE, Fantin VR, Chang ET, Lane WS, Keller SR, Lienhard GE 1997 A novel 160-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated embryonic kidney cells is a new member of the insulin receptor substrate family. *J Biol Chem* 272:21403–21407

- 41-Lavan BE, Lane WS, Lienhard GE 1997 The 60-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated adipocytes is a new member of the insulin receptor substrate family. *J Biol Chem* 272:11439–11443
- 42-Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, Yagi T, Sakura H, Hayakawa T, Terauchi Y, Ueki K, Kaburagi Y, Satoh S, Sekihara H, Yoshioka S, Horikoshi H, Furuta Y, Ikawa Y, Kasuga M, Yazaki Y, Aizawa S 1994 Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 372:182–186
- 43-Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, Zhang Y, Bernal D, Pons S, Shulman GI, Bonner WS, White MF 1998 Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 391:900–904
- 44-Alessi DR, James SR, Downes CP, Holmes AB, Gaffney PR, Reese CB, Cohen P 1997 Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Curr Biol* 7:261–269
- 45-Marte BM, Downward J 1997 PKB/Akt: connecting phosphoinositide 3-kinase to cell survival and beyond. *Trends Biochem Sci* 22:355–358
- 46-Chou MM, Hou W, Johnson J, Graham LK, Lee MH, Chen CS, Newton AC, Schaffhausen BS, Toker A 1998 Regulation of protein kinase C zeta by PI 3-kinase and PDK-1. *Curr Biol* 8:1069–1077
- 47-Le-Good JA, Ziegler WH, Parekh DB, Alessi DR, Cohen P, Parker PJ 1998 Protein kinase C isotypes controlled by phosphoinositide 3-kinase through the protein kinase PDK1. *Science* 281:2042–2045
- 48-Krook A, Roth RA, Jiang XJ, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H 1998 Insulin-stimulated Akt kinase activity is reduced in skeletal muscle from NIDDM subjects. *Diabetes* 47:1281–1286
- 49-Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB 1999 Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 104:733–741
- 50-Bjornholm M, Kawano Y, Lehtihet M, Zierath JR 1997 Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 46:524–527

- 51-Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, Carey J, Smith RJ, Dohm GL 1995 Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 95:2195–2204
- 52-Taylor SI 1992 Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 41:1473–1490
- 53-Kahn CR, Vicent D, Doria A 1996 Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 47:509–531
- 54-O’Rahilly S, Choi WH, Patel P, Turner RC, Flier JS, Moller DE 1991 Detection of mutations in insulin-receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polymorphisms. *Diabetes* 40:777–782
- 55-Cocozza S, Porcellini A, Riccardi G, Monticelli A, Condorelli G, Ferrara A, Pianese L, Miele C, Capaldo B, Beguinot F, Varrone S 1992 NIDDM associated with mutation in tyrosine kinase domain of insulin receptor gene. *Diabetes* 41:521–526
- 56-Hart LM, Stolk RP, Heine RJ, Grobbee DE, van-der-Does FE, Maassen JA 1996 Association of the insulin-receptor variant Met-985 with hyperglycemia and non-insulin-dependent diabetes mellitus in the Netherlands: a population-based study. *Am J Hum Genet* 59:1119–1125
- 57-Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O 1993 Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 342:828–832
- 58-Bernal D, Almind K, Yenush L, Ayoub M, Zhang Y, Rosshani L, Larsson C, Pedersen O, White MF 1998 Insulin receptor substrate-2 amino acid polymorphisms are not associated with random type 2 diabetes among Caucasians. *Diabetes* 47:976–979
- 59-Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K 1998 Phosphoinositide 3kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 333:471–490
- 60-Hansen T, Andersen CB, Echwald SM, Urhammer SA, Clausen JO, Vestergaard H, Owens D, Hansen L, Pedersen O 1997 Identification of a common

amino acid polymorphism in the p85alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase: effects on glucose disappearance constant, glucose effectiveness, and the insulin sensitivity index. *Diabetes* 46:494–501

61-Kawanishi M, Tamori Y, Masugi J, Mori H, Ito C, Hansen T, Andersen CB, Pedersen O, Kasuga M 1997 Prevalence of a polymorphism of the phosphatidylinositol 3-kinase p85 alpha regulatory subunit (codon 326 Met→Ile) in Japanese NIDDM patients [letter]. *Diabetes Care* 20:1043

62-Baier LJ, Wiedrich C, Hanson RL, Bogardus C 1998 Variant in the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (p85alpha): preliminary evidence indicates a potential role of this variant in the acute insulin response and type 2 diabetes in Pima women. *Diabetes* 47:973–975

63-Kahn CR, Vicent D, Doria A 1996 Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 47:509–531

64-Goodyear LJ, Kahn BB 1998 Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 49:235–261

65-Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI 1996 Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 335:1357–1362

66-Hespeel P, Vergauwen L, Vandenberghe K, Richter EA 1995 Important role of insulin and flow in stimulating glucose uptake in contracting skeletal muscle. *Diabetes* 44:210–215

67-Kishi K, Muromoto N, Nakaya Y, Miyata I, Hagi A, Hayashi H, Ebina Y 1998 Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway [published erratum appears in *Diabetes* 1998 Jul;47(7):1170]. *Diabetes* 47:550–558

68-Koivisto VA, Yki-Järvinen H 1987 Effect of exercise on insulin binding and glucose transport in adipocytes of normal humans. *J Appl Physiol* 63:1319–1323

69- Kelley DE 1995 Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev* 3:366–377

- 70- Schneider SH, Morgado A 1995 Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Rev* 3:378–407
- 71-Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G 1995 Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25:560–563.
- 72-Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P 1994 Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 89:2634–2640.
- 73-Hilsted J, Richter E, Madsbad S, Tronier B, Christensen NJ, Hildebrandt P, Damkjaer M, Galbo H 1987 Metabolic and cardiovascular responses to epinephrine in diabetic autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 317:421–426
- 74-Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA 1963 The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785–789
- 75-Gonzalez MC, Ayuso MS, Parrilla R 1989 Kontrol of hepatic gluconeogenesis: role of fatty acid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 271:1–9
- 76-Felley CP, Felley EM, van-Melle GD, Frascarolo P, Jequier E, Felber JP 1989 Impairment of glucose disposal by infusion of triglycerides in humans: role of glycemia. *Am J Physiol* 256:E747–E752
- 77-Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L 1994 Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93:2438–2446
- 78-Wolfe RR 1998 Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 67:519S–526S
- 79-Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng NH, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI 1995 Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263–1271
- 80-White DW, Tartaglia LA 1996 Leptin and OB-R: body weight regulation by a cytokine receptor. *Cytokine Growth Factor Rev* 7:303–309

- 81-Friedman JM, Halaas JL 1998 Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763–770
- 82-Peraldi P, Spiegelman B 1998 TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 182:169–175
- 83-Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM 1996 IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271:665–668
- 84-Kanety H, Hemi R, Papa MZ, Karasik A 1996 Sphingomyelinase and ceramide suppress insulin-induced tyrosine phosphorylation of the insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem* 271:9895–9897
- 85-Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Haring H 1996 Tumor necrosis factor- α - and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest* 97:1471–1477
- 86-Kellerer M, Rett K, Renn W, Groop L, Haring HU 1996 Circulating TNF- α and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 28:737–743
- 87-Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R 1996 Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 45:881–885
- 88-Spiegelman BM 1998 PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 47:507–514
- 89-Auwerx J 1999 PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 42:1033–1049
- 90-Koch M, Rett K, Maerker E, Volk A, Deninger M, Renn W, Häring HU 1999 The PPAR γ 2 amino acid polymorphism Pro 12 Ala is prevalent in offspring of Type II diabetic patients and is associated to increased insulin sensitivity in a subgroup of obese subjects. *Diabetologia* 42:758–762
- 91-Masuda K, Okamoto Y, Tsuura Y, Kato S, Miura T, Tsuda K, Horikoshi H, Ishida H, Seino Y 1995 Effects of Troglitazone (CS-045) on insulin secretion in isolated rat pancreatic islets and HIT cells: an insulinotropic mechanism distinct from glibenclamide. *Diabetologia* 38:24–30

92-Shimabukuro M, Zhou YT, Lee Y, Unger RH 1998 Troglitazone lowers islet fat and restores β cell function of Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem* 273:3547–3550 .

93- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N-H, Mazda T, Tomita M (1996) Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 120:803-812

94- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83

95- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y (2001) Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 50:1126-1133

96- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7:941-946

97- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599

98- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA (2001) Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close

association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-1935

99- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R (2002) Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 25:1084-1089

100- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y (2000) Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102:1296-1301

101- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE (2002) Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 143:998-1007

102- Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE (2002) Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 143:998-1007

103- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T (2001) The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 276:41245-41254

104. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y (2001) PPARgamma ligands increase expression

and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50:2094-2099

105-Ukkola O (2002) Resistin—a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol* 147:571–574.

106-Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.

107-DeFronzo RA, Ferrannini E. 1991 Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 14(3):173-94.

108-Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. 1991 Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 34(6):416-22.

109-Reaven GM. 1994 Syndrome X: is one enough? *Am Heart J*. 127(5):1439-42. 34(6).

110- Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. 1979 Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 28(11):1086-96.

111-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. Jul;28(7):412-9.

112- Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. 1988 Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 31(6):355-60.

113- Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. 1993. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 76(1):44-8.

114-DeFronzo RA. 1988 Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 37(6):667-87.

- 115-DeFronzo RA. 1992 Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*. 35(4):389-97.
- 116- Del Prato S, Matsuda M, Simonson DC, Groop LC, Sheehan P, Leonetti F, Bonadonna RC, DeFronzo RA. 1997 Studies on the mass action effect of glucose in NIDDM and IDDM: evidence for glucose resistance. *Diabetologia*. 40(6):687-97.
- 117-Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*. 1989 Dec;38(12):1512-27.
- 118- Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. 1979 Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 236(6):E667-77.
- 119- Pacini G, Finegood DT, Bergman RN 1982. A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. *Diabetes*. 31(5 Pt 1):432-41.
- 120- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. 1981 Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 68(6):1456-67.
- 121- Finegood DT, Pacini G, Bergman RN. 1984 The insulin sensitivity index. Correlation in dogs between values determined from the intravenous glucose tolerance test and the euglycemic glucose clamp. *Diabetes*. 33(4):362-8.
- 122- Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. 1970 Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*. Dec;49(12):2151-60.
- 123- Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, Abe H. 1977 Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 45(5):1124-7.
- 124- Ratzmann KP, Besch W, Witt S, Schulz B. 1981 Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. Sep;21(3):192-7.

- 125- Cherrington AD, Caldwell MD, Dietz MR, Exton JH, Crofford OB. 1977 The effect of somatostatin on glucose uptake and production by rat tissues in vitro. *Diabetes*. Aug;26(8):740-8.
- 126-DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance *Am J Physiol*. 1979 Sep;237 (3):E2 14-23.
- 127-Ad Hoc Committee on Nephrology Manpower Needs. 1997 Estimating workforce and training requirements for nephrologists through the year 2010. *J Am Soc Nephrol*. 8:Suppl 9:1-32.
- 128-Feig PU, Shook A, Sterns RH. 1981 Effect of potassium removal during hemodialysis on the plasma potassium concentration. *Nephron* 27:25-30.
- 129-Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al 1986. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315:157-161.
- 131-Rosborough DC, Van Stone JC. 1993 Dialysate glucose. *Semin Dial* 6:260-3.
- 132-Ismail N, Becker BN, Hakim RM. 1996 Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol* 16:60-72.
- 133-Converse RL Jr, Jacobsen TN, Jost CM, et al. 1992 Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 90:1657-1665.
- 134-Jost CM, Agarwal R, Khair-el-Din T, Grayburn PA, Victor RG, Henrich WL. 1993 Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in "problem" dialysis patients. *Kidney Int* 44:606-612.
- 135-Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK 1984. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 311:878-882.
- 136-Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, et al 1996. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50:566-570.
- 137-Besarab A, Frinak S, Zasuwa G. 1996 Prospective evaluation of vascular access function: the nephrologist's perspective. *Semin Dial* 9:Suppl 1:S-21-S-29.

- 138-Cimochowski GE, Worley E, Rutherford WE, Sartain J, Blondin J, Harter H. 1990 Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 54:154-161.
- 130-Gotch FA, Sargent JA. 1985 A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526-534.
- 139-Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. 1993 The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006.
- 140-Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, Pauly MV, Diamond LH. 1991 Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 265:871-875.
- 141-1996 Annual report: ESRD Core Indicators Project: opportunities to improve care for adult in-center hemodialysis patients. Baltimore: Health Care Financing Administration, 1997:35-7.
- 142-Ikizler TA, Hakim RM. 1996 Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:343-357.
- 143- R P Popovich, J.W Moncrief, J.B Bomar, W.K Pyle 1976. The definition of a novel, portable/wearable equilibrium peritoneal dialysis technique. *Abstract Am soc. Artif. Intern. Organs* 5:64.
- 144- R P Popovich, J.W Moncrief, K.D Nolph, A.J. Ghods, Z.J Twardowski, W.K Pyle. 1978 Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Ann. Intern.Med.* 88:449.
- 145- R P Popovich, J.W Moncrief. 1979 Kinetic modelling of peritoneal transport. *Contrib.Nephrol.* 17:59.
- 146- R P Popovich, W.K Pyle, J.B Bomar, J.W Moncrief . 1979 Peritoneal Dialysis. *Am. Instr. Chem. Eng. Symp.* 187, 75: 3.
- 147-Buoncrisiani U, Bianchi P, Cazzan M 1980. A new safe simple connection system for CAPD. *Int Urol Androl* 1: 50-53.
- 148- Faller B, Marchal JF 1984. Loss of ultrafiltration in CAPD: a role for acetate. *Perit. Dial. Bull* 4: 10-13.
- 149- Hutchion AJ, Gokal R 1992. Improved solutions for peritoneal dialysis: development and use of physiological calcium solutions, osmotic agents and buffers. *Kidney Int* 42 (suppl 38) 153-159.

- 150-Mistry CD, Gokal R. 1991 New osmotic agents for peritoneal dialysis :where we are and where we are going. *Semin Dial* 4:9-14.
- 151- Lamb EJ, Cattell WR, Dawney AB 1997. In vitro formation of advanced glycation end products in PD fluid. *Kidney Int* 51:182-186.
- 152- Nakayama M, Kavaguchi Y, Yamada K, et al 1997. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 51:182-186.
- 153- Mistry CD, Mallick NP, Gokal R 1987. Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 11 : 178-182.
- 154-Kopple JD, Bernard D, Messana J, et al 1995. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int*, 47:1148-57.
- 155- Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, et al 1991. A multicentre selection adjusted comparison of patients and technique survival on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int*, 11:118-127.
- 156- Gokal R 1996. CAPD overview. *Perit Dial Int*, 16 (suppl 1), S13-18.
- 157-Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. 2002 Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 13(7):1894-900.
- 158- De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J 1981. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest*. 67:563-68.
- 159- Hager SR 1989 Insulin resistance of uremia. *Am J Kidney Dis*. 14:272-76.
- 160- Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Pljesa S 2000. Clinical significance and pathogenic mechanisms of insulin resistance in chronic renal insufficiency (part II): pathogenic factors of insulin resistance in chronic renal insufficiency. *Med Pregl*. 53(3-4):159-63
- 161- Mak RHK 1998. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int*. 54(2):603-7
- 162-Oshida Y, Sato Y, Shiraishi S, Sakamoto N 1987. Studies on glucose intolerance in chronic renal failure: Estimation of insulin sensitivity before and after initiation of hemodialysis. *Clin Nephrol*. 28:35-38

- 163-DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R 1978. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest.* 63: 425–35.
- 164- MaK RHK. 1996 Correction of anemia by erythropoietin reverses insulin resistance and hyperinsulinemia in uremia. *Am J Physiol.* 270: 839–94.
- 165- MaK RHK. 1992 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 41:1048–1054.
- 166- Borissova AM, Djambazova A, Todorov K, Dakovska L, Tankova T, Kirilov G. 1993 Effect of erythropoietin on the metabolic state and peripheral insulin sensitivity in diabetic patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 8: 93–95
- 167-Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W. 1990 Influence of erythropoietin treatment on endocrine abnormalities in hemodialyzed patients. In: Baldamus CA, Koch KM, Scigalla P, Wieczorek L, eds. *Erythropoietin: From Molecular Structure to Clinical Application*, Basel: Karger; 257–72.
- 168-Chagnac A, Korzets A, Zevin D, Korzets A, Hirsh J, Gafter U, Levi J 1994. Effect of erythropoietin on glucose tolerance in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.*
- 169-Allegra V, Mengozzi G, D'Achille F. Glucose-induced insulin secretion in uremia: role of anemia. *Nephron.* 1992; 62: 246–47.
- 170-Yki-Jarvinen H 1992, Glucose toxicity. *Endocr Rev.* 13:415-31.
- 171-Beck-Nielsen H 2002. Insulin resistance: Organ manifestations and cellular mechanisms. *Ugeskr Laeger.* 164: 2130-135.
- 172-Delarue J, Maingourd C, Couet C, Vidal S, Begros P, Lamisse F. 1998 Effect of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus healthy subjects. *Peritoneal Dial Int .* 18: 505-11
- 173-Mak RHK.1995. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res.* 40: 304-8.
- 174-Heaton A, Taylor R, Johnston DG, Ward MK, Wilkinson R, Alberti KGMM 1989. Hepatic and peripheral insulin action in chronic renal failure before and during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci.* 77: 383–388

- 175-Borissova AM, Djambazova A, Todorov K, Dakovska L, Tankova T, Kirilov G 1993 Effect of erythropoietin on the metabolic state and peripheral insulin sensitivity in diabetic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 8(1):93.
- 176- Mak RHK, Turner C, Haycock GB, Chantler C 1983. Secondary hyperthyroidism and glucose intolerance in children with uremia. *Kidney Int*. 16 (Suppl 24): 122



SECRET
CONFIDENTIAL