

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA NUTRİSYONEL  
DURUM İLE VASKÜLER KALSİFİKASYON, FGF-23 VE  
FETUİN-A ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Yelda ÖZTÜRK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Neval DUMAN**

**ANKARA  
2016**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                     |  |
|--|--|
| Adı, Soyadı : Dr.Yelda Öztürk                | <b>Sınav tarihi:</b><br><br>24 / 10 / 2016 |
| Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D. |  |
| Tez Danışmanı : Prof.Dr.Neval Duman          |  |


| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER   |  |
|---|--|
| <b>Tezin Başlığı:</b> Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Nutrisyonel Durum İle Vasküler Kalsifikasyon, FGF-23 ve Fetuin-A Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi |  |
| <b>Tezin Niteliği:</b>  | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| <b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>   | <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR  |  |
|---|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne  |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine  |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR   |  |
|---|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |
|   |  |

**Prof.Dr.Kenan ATEŞ**  
Jüri Başkanı  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



  
**Prof.Dr.Neval DUMAN**  
Jüri Üyesi  
Tez Danışmanı  
Nefroloji Bilim Dalı

  
**Prof.Dr. Ülker DERİCİ**  
Jüri Üyesi  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım olan ve benden hiçbir desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Neval Duman' a; Prof. Dr. Şule Şengül başta olmak üzere bana her açıdan örnek olan tüm A.Ü.T.F. Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine; tezimin her aşamasında bana yardımcı olmaya çalışan hemodiyaliz ve periton diyalizi hemşire ve diğer tüm çalışanlarına; asistan eğitimim boyunca her türlü sorunumuzda yanımda olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kenan Ateş' e; İmmüloji laboratuvarı sorumlusu olan Prof. Dr. Hüseyin Tutkak başta olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına; asistanlığım boyunca hep yanımda olan Dr. Gökçe Kundakçı Gelir, Dr. Serap Boz, Dr. Başak Bolayır, Dr. Utku Uçar'a; annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme; tıp eğitimim ve tıpta uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi' nde çalışan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Saygılarımla;

Dr. Yelda Öztürk

ANKARA-2016

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>ÖNSÖZ</b> .....   | <b>ii</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....   | <b>iii</b>  |
| <b>KISALTMALAR</b> .....   | <b>v</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....   | <b>vii</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....   | <b>viii</b> |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....   | <b>4</b>    |
| 2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Nutrisyonel Durum ve Klinik Önemi..... | 4           |
| 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında PEW Nedenleri ve Sonuçları .....     | 6           |
| 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında PEW Tanısı .....                     | 8           |
| 2.1.3. HD Hastalarında Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi.....      | 10          |
| 2.1.4. SDBH’nda Nutrisyonel Durumu Değerlendirmede Kullanılan .....    | 14          |
| Skorlamalar .....  | 14          |
| 2.1.5. Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz Sendromu.....             | 15          |
| 2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon .....           | 16          |
| 2.2.1. SDBH’ da Vasküler Kalsifikasyon Sıklığı ve Önemi .....          | 16          |
| 2.2.2. Vasküler Kalsifikasyon Tanımı.....                              | 17          |
| 2.2.3. Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları.....                  | 18          |
| 2.2.4. Vasküler Kalsifikasyon Epidemiyolojisi.....                     | 19          |
| 2.2.5. Vasküler Kalsifikasyon Patogenezi.....                          | 20          |
| 2.2.6. Vasküler Kalsifikasyon Risk Faktörleri .....                    | 21          |
| 2.2.7. Vasküler Kalsifikasyon Biyomarkerları.....                      | 25          |
| 2.2.8.Vasküler Kalsifikasyon Görünütüleme Yöntemleri.....              | 31          |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....  | <b>35</b>   |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1. Biyokimyasal Ölçümler .....                              | 35        |
| 3.1.1. Serum Fetuin-A Düzeyi Ölçümü.....                      | 36        |
| 3.1.2. Serum FGF-23 Düzeyi Ölçümü .....                       | 36        |
| 3.2. Vasküler Kalsifikasyon Skorunun Hesaplanması.....        | 37        |
| 3.3. Geriatrik Nutrsiyonel Risk İndeksinin Hesaplanması ..... | 39        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                       | <b>40</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>                             | <b>49</b> |
| <b>6. ÖZET .....</b>  | <b>58</b> |
| <b>7. SUMMARY .....</b>                                       | <b>60</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR .....</b>                                     | <b>62</b> |

## KISALTMALAR

|        |  |
|--------|--|
| AAK    | Abdominal aortik kalsifikasyon                                 |
| Alp    | Alkalen fosfataz   |
| Alt    | Alanin aminotransferaz   |
| ASKH   | Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık                        |
| BMP-2  | <i>Bone morfogelik protein-2</i>                               |
| Ca     | Kalsiyum   |
| CRP    | C reaktif protein  |
| DEXA   | Dual enerji x-ray absorpsimetri                                |
| DM     | <i>Diabetes Mellitus</i>                                       |
| EBCT   | Eletron beam bilgisayarlı tomografi                            |
| FGF-23 | <i>Fibroblast growth faktör-23</i>                             |
| GNRI   | Geriatrik nutrisyonel risk indeksi                             |
| Hb     | Hemoglobin   |
| HD     | Hemodiyaliz  |
| HDL    | High dansity lipoprotein                                       |
| HL     | Hiperlipidemi  |
| HT     | Hipertansiyon  |
| Htc    | Hematokrit   |
| ISRNM  | <i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i> |
| K      | Potasyum   |
| KAH    | Koroner arter hastalığı  |
| KAK    | Koroner arter kalsifikasyonu                                   |
| KB     | Kan basıncı  |
| KBH    | Kronik böbrek hastalığı  |
| KDIGO  | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>                |
| KDOQI  | <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>               |
| KKY    | Kronik kalp yetmezliği   |
| Kre    | Kreatinin  |
| LDL    | <i>Low density lipoprotein</i>                                 |

|           |  |
|-----------|--|
| MDCT      | Multidedektör bilgisayarlı tomografi         |
| Mg        | Magnezyum                                    |
| MGP       | Matriks Gla protein                          |
| MİA       | Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz        |
| MİS       | Malnutrisyon-inflamasyon-skoru               |
| Na        | Sodyum                                       |
| NDH       | Nabız dalga hızı                             |
| nPNA      | <i>Normalize protein nitrogen appearance</i> |
| P         | Fosfor                                       |
| PAH       | Periferik arter hastalığı                    |
| nPCR      | <i>Normalize protein catabolik rate</i>      |
| PEW       | Protein enerji <i>wasting</i>                |
| PTH       | Paratiroid hormon                            |
| PTHrP     | Parathormon ilişkili peptid                  |
| S.albumin | Serum albumin                                |
| SDBK      | Serum demir bağlama kapasitesi               |
| SDBH      | Son dönem böbrek hastalığı                   |
| SGA       | Subjektif global değerlendirme               |
| TSH       | Tiroid stimule edici hormon                  |
| Tg        | Trigliserid                                  |
| Usg       | Ultrasonografi                               |
| VKI       | Vücut kitle indeksi                          |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 2. 1 Böbrek hastalığında PEW nedenlerinin ve sonuçlarının sistemik sunumu.   | 8  |
| Şekil 2. 2 İntimal ve medial kalsifikasyon.....  | 18 |
| Şekil 2. 3 Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları.....  | 19 |
| Şekil 2. 4 Hücresel farklılaşmayı ve mineral depozisyonunu uyaran fizyopatolojik değişiklikler. Evrard ve ark. (126)' ndan alınmıştır..... | 20 |
| Şekil 3. 1 Abdominal aortik kalsifikasyon skorlama.....  | 37 |
| Şekil 3. 2 Kauppila semikantitatif skorlu: a- AAK yok, b- hafif AAK, c- orta AAK, d- ciddi AAK. ....                                       | 38 |



## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2. 1</b> SDBH' da kronik inflamasyona katkıda bulunan faktörler .....  | 5  |
| <b>Tablo 2. 2</b> Diyaliz hastalarında malnutrisyonun fenotipik özellikleri ve tipleri.....                                   | 6  |
| <b>Tablo 2. 3</b> KBH' da PEW nedenleri.....  | 7  |
| <b>Tablo 2. 4</b> KBH' da PEW tanı kriterleri.....  | 9  |
| <b>Tablo 2. 5</b> KDOQI klavuzunun diyaliz hastalarında nutrisyonel durum<br>değerlendirme önerileri .....                    | 13 |
| <b>Tablo 4. 1</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....  | 41 |
| <b>Tablo 4. 2</b> Hastaların kullandığı ilaçlar .....   | 42 |
| <b>Tablo 4. 3</b> Yıllık ortalama ve 12.ay laboratuvar değerleri .....  | 43 |
| <b>Tablo 4. 4</b> FGF-23, Fetuin-A, AAK skoru, GNRI sonuçları.....  | 44 |
| <b>Tablo 4. 5</b> GNRI' nin bağımsız değişkenleri.....  | 45 |
| <b>Tablo 4. 6</b> GNRI çok değişkenli lineer regresyon analizi .....  | 46 |
| <b>Tablo 4. 7</b> Vasküler kalsifikasyon olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında<br>anlamli fark olan parametreler ..... | 47 |
| <b>Tablo 4. 8</b> Vasküler kalsifikasyon lojistik regresyon analizi .....   | 47 |
| <b>Tablo 4. 9</b> Yaş dahil edildiğinde yapılan vasküler kalsifikasyon lojistik regresyon<br>analizi.....                     | 48 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığında (KBH) malnutrisyon varlığı; artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (1). Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nedeni ile kronik hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalarda malnutrisyon prevalansı %20-%78 olarak bildirilmiştir (2).

SDBH' da nutrisyonel durum ile ilgili bozukluklar yapılmış olan çalışmalarda; üremik malnutrisyon (3, 4), üremik kaşeksi (5-8), protein-enerji malnutrisyonu (9, 10), malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu (11-13) veya malnütriyon-inflamasyon kompleksi (14, 15) olarak tanımlanmıştır. 2008 yılında *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) uzmanlar paneli raporunda, bu durum için protein enerji kaybı (protein enerji wasting, PEW) terimi önerilmiştir. PEW, vücut protein ve enerji depolarının azalması durumudur (16).

HD hastalarında nutrisyonel durumu değerlendirmede Subjektif Global Değerlendirme (SGA) ve Malnutrisyon-İnflamasyon skoru' nu (MİS) içeren birçok yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler, birçok multidisipliner objektif ve subjektif değerlendirmeyi gerektirdiğinden tutarlı ve güvenilir sonuçlar elde etmek oldukça zordur (17-19). Özellikle son dönemlerde, kronik HD hastalarında uygulanan Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi' nin (GNRI); nutrisyonel durumu değerlendirmede, malnutrisyon ve mortalite riskini belirlemede basit ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (20-27). Bunun yanı sıra kronik HD hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmede serum albümin düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKI) yaygın olarak kullanılmakta olup; bu hastalarda hipoalbüminemi ve azalmış VKI' nin, kardiyovasküler olay morbidite ve mortalite riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28-33).

KBH' da en önemli morbidite ve mortalite nedeni, akselere ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler olaylardır (34, 35). HD hastalarında kardiyovasküler olaylara bağlı yıllık mortalite oranı, normal popülasyona göre 10-20 kat artmıştır (36). Yapılan çalışmalarda üremik hastalarda, malnutrisyon ve inflamasyon arasında ilişki olduğu; her ikisinin de aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.

Malnutrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, SDBH' da önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. İnflamasyon özellikle malnutrisyonu olan hastalarda yaygın olup (13, 37); hem malnutrisyon (38) hem de inflamasyon (39, 40) HD hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Stevinkel ve arkadaşları; SDBH' daki bu durumu inflamasyona bağlı artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile birlikte görülen malnutrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiye bağlamış ve Malnutrisyon- İnflamasyon- Ateroskleroz (MIA) sendromu olarak tanımlamıştır (41). SDBH' da tanımlanmış olan MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponentinin birlikte olabileceği öne sürülmüştür (12).

KBH' da vasküler kalsifikasyon riski artmış olup, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile sıklığı artmakta ve SDBH' da pik yapmaktadır. Günümüzde önemli bir kardiyovasküler olay risk belirteci olarak kabul edilen vasküler kalsifikasyon varlığı; KBH' da akselere ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar (42, 43). KDIGO kılavuzu; bilinen vasküler/ valvuler kalsifikasyonu olan Evre 3-5D kronik böbrek hastasının yüksek kardiyovasküler riskli olduğunu kabul etmekte ve hastaların lateral abdominal radyografi ve ekokardiyografi ile taranmasını önermektedir (44).

Kronik böbrek hastalığında, vasküler kalsifikasyon patogenezinde çeşitli aktivatör ve inhibitör faktörler tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda fibroblast büyüme faktörü-23' ün (FGF-23) tübüler fosfor reabsorpsiyonu ve aktif D vitamini sentezinde önemli bir role sahip olduğu ortaya konmuştur. Ancak yapılan çok sayıda çalışmada FGF-23 ve vasküler kalsifikasyon ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Fetuin-A önemli bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Pekçok çalışmada düşük Fetuin-A seviyesinin artmış kalsifikasyon skoru, arteriyel sertlik, mortalite ve kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45-49).

Yukarıda da bahsettiğimiz üzere literatürde; SDBH' da MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponentinin birlikte olabileceği öne sürülmektedir (12). Bu nedenle bizde çalışmamızda; akut / kronik enfeksiyon veya inflamasyonu olmayan kronik HD hastalarının nutrisyonel durumları ile vasküler kalsifikasyon varlığı ve vasküler

kalsifikasyon belirteçleri olan FGF-23 ve Fetuin A ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu çalışmamızda; HD hastalarının nutrisyonel durumunu değerlendirmede yeni ve güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülen GNRI' nin yanı sıra VKİ ve serum albumin (s.albumin) düzeylerini de değerlendirerek vasküler kalsifikasyonu etkileyen diğer faktörleri saptamayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığında Nutrisyonel Durum ve Klinik Önemi

KBH olan hastalar üremik anoreksi, diyet kısıtlamaları, fiziksel inaktivite, kronik inflamasyon, komorbiditeler ve metabolik değişiklikler nedeni ile malnutrisyon açısından yüksek risk altındadırlar (50). Malnutrisyon, özellikle ileri evre KBH olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (1).

Malnutrisyon; azalmış gıda alımı sonucu vücut kompozisyonu (yağsız vücut kitlesinde azalma) ve vücut hücre kitlesinde azalmaya sekonder; fiziksel ve mental fonksiyonlarda azalma, klinik durumda kötüleşme olarak tanımlanmaktadır (51). İlk olarak Schribner ve ark. 1960 yılında KBH' da malnutrisyonun bir problem olabileceğini belirtmişlerdir (52). Son yıllardaki yapılan çalışmalarda ise, diyalize giren hastalarda prevalansı %20-%78 arasında bildirilmiştir (2).Yapılan çalışmalarda KBH' da nutrisyonel durum ile ilgili bozukluklar; üremik malnutrisyon (3, 4), üremik kaşeksi (5-8), protein-enerji malnutrisyonu (9, 10), malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu (11-13) veya malnutrisyon-inflamasyon kompleksi (14, 15) olarak tanımlanmıştır. 2008 yılında *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) uzmanlar paneli raporunda, bu durum için protein enerji kaybı (protein enerji wasting, PEW) terimi önerilmiştir. PEW, vücut protein ve enerji depolarının azalması durumudur (16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PEW' e yol açan anormalliklerin inflamatuvar süreçler tarafından indüklendiği gösterilmiştir (53-55). Kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon ve PEW arasında yaygın patofizyolojik bir bağlantı bildirilmiştir (13, 56). PEW ve inflamasyon, kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylardan ölüm riskini artırmaktadır (39, 57, 58). Malnutrisyon ve inflamasyonun çoğu belirteçleri aynı olduğundan (düşük s.albümin ve prealbumin düzeyleri, protein alımı, VKİ) mortaliteye göreceli katkıları belirsizdir (59).

SDBH' da kronik inflamasyona katkıda bulunan faktörler tablo 2. 1' de verilmiştir (60).

**Tablo 2. 1** SDBH’ da kronik inflamasyona katkıda bulunan faktörler

| FAKTÖRLER                  | MEKANİZMA  |
|----------------------------|--|
| Azalmış renal fonksiyon    | Sitokinlerin klirensinin azalması<br>Üremik toksinlerin birikimi   |
| Diyaliz ilişkili faktörler | Membranların biyouyumsuzluğu<br>Gerifiltrasyon/ endotoksinler<br>İntradiyalitik protein katabolizması<br>Vasküler giriş yolu |
| Komorbiditeler             | Kronik infeksiyonlar<br>Diyabetes mellitus<br>Ateroskleroz<br>Kronik kalp yetmezliği   |
| İntestinal disbiozis       | Proteolitik bakteriler tarafından üremik toksinlerin artmış üretimi<br>İntestinal bariyer geçirgenliğinde bozulma/artma      |

ISRNM uzmanlar paneline göre; PEW üremik hastalardaki kayıpların hafif-orta formları için kullanılmaktadır. Kaşeksi terimi ise, sadece PEW’ in çok ciddi formları için kullanılmaktadır (16). Sonuç olarak; malnutrisyon yetersiz gıda alımına bağlı oluşurken, PEW yeterli gıda alımına rağmen düzeltilemeyen anormallikler olarak tanımlanmaktadır (61, 62).

Tablo 2. 2’ de diyaliz hastalarında malnutrisyonun fenotipik özellikleri ve tipleri gösterilmektedir (63).

**Tablo 2. 2** Diyaliz hastalarında malnutrisyonun fenotipik özellikleri ve tipleri

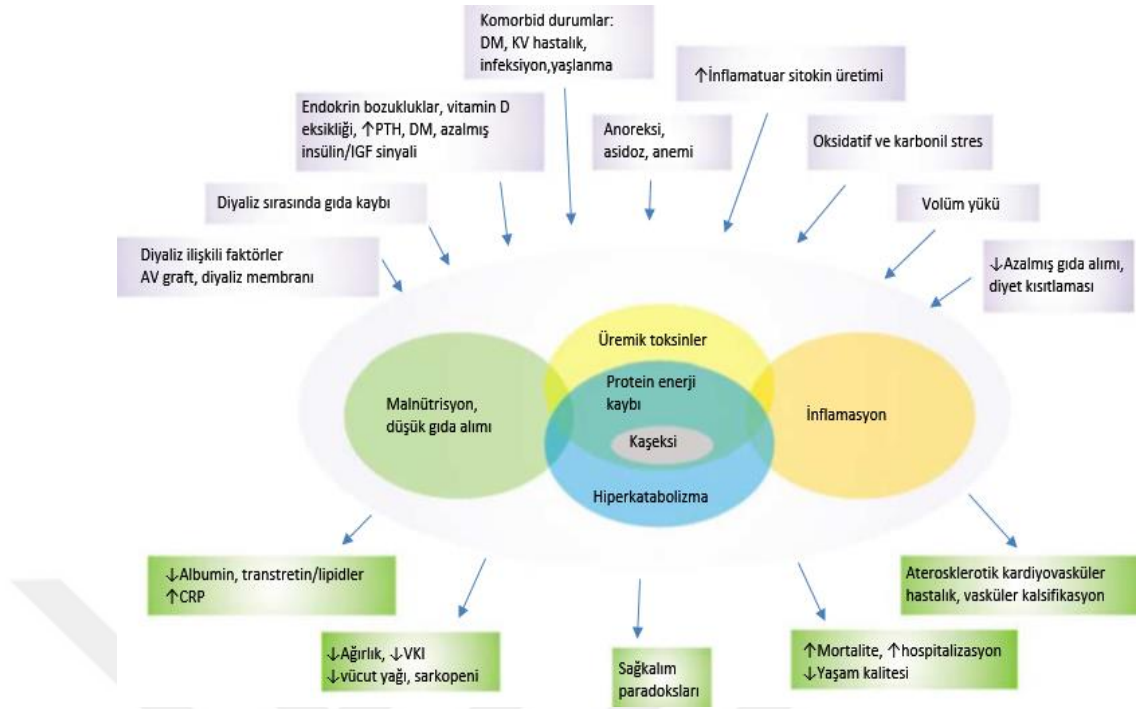
|  | <b>Malnutrisyon</b> | <b>PEW</b>               | <b>Kaşeksi</b>               |
|--|---------------------|--------------------------|------------------------------|
| Serum albümin                                  | Normal/düşük        | Düşük                    | Çok düşük                    |
| Komorbidite                                    | Yaygın değil        | Yaygın                   | Yaygın                       |
| İnflamasyon                                    | Yok                 | Var                      | Yüksek derecede var          |
| Gıda alımı/iştah                               | Yetersiz            | Yüksek derecede yetersiz | Çok yüksek derecede yetersiz |
| Bazal enerji harcaması                         | Normal              | Artmış                   | Çok artmış                   |
| Volüm yükü                                     | Hafif               | Yüksek                   | Çok yüksek                   |
| Oksidatif stres                                | Artmış              | Çok artmış               | Çok artmış                   |
| Protein katabolizması                          | Normal/hafif artmış | Çok artmış               | Çok artmış                   |
| Diyaliz ve nutrisyonel destek ile geri dönüşüm | Evet                | Hayır                    | Hayır                        |

### **2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında PEW Nedenleri ve Sonuçları**

ISRNM tarafından 2013 yılında KBH' da PEW etyolojisi, tanı ve tedavisine yönelik olarak sunulan derlemede PEW' in nedenleri özetlenmiştir (1). KBH' da PEW nedenleri Tablo 2. 3' de verilmiş olup, Şekil 2. 1' de KBH' da PEW nedenlerinin ve sonuçlarının sistemik sunumu verilmiştir.

**Tablo 2. 3 KBH' da PEW nedenleri**

|      |   |
|------|---|
| 1.   | Azalmış protein ve enerji alımı   |
| a.   | Anoreksi  |
| i.   | Dolaşımdaki iştah medyatörlerinin disregülasyonu  |
| ii.  | Hipotalamik aminoasit duyarlılığı   |
| iii. | Nitrojen bazlı üremik toksinler   |
| b.   | Diyet kısıtlaması   |
| c.   | Besinlerim alımı ile ilgili organlardaki değişiklikler  |
| d.   | Depresyon   |
| e.   | Yiyecek alım ve hazırlamada kısıtlılık  |
| 2.   | Hipermetabolizma  |
| a.   | Enerji harcamasında artma   |
| i.   | İnflamasyon   |
| ii.  | Dolaşımdaki artmış proinflamatuvar sitokinler   |
| iii. | Obeziteye sekonder insülin direnci  |
| iv.  | Adiponektin ve rezistin metabolizmasında değişiklik   |
| b.   | Hormonal bozukluklar  |
| i.   | Kronik böbrek hastalığında insülin direnci  |
| ii.  | Glukokortikoid aktivitesinde artış  |
| 3.   | Metabolik asidoz  |
| 4.   | Azalmış fiziksel aktivite   |
| 5.   | Azalmış anabolizma  |
| a.   | Azalmış besin alımı   |
| b.   | Büyüme hormonu/ IGF-1 direnci   |
| c.   | Testosteron eksikliği   |
| d.   | Düşük tiroid hormon seviyeleri  |
| 6.   | Komorbiditeler ve yaşam tarzı   |
| a.   | Komorbiditeler: Diabetes Mellitus (DM), Kronik kalp yetmezliği (KKY), depresyon, periferik arter hastalığı (PAH), Koroner arter hastalığı (KAH) |
| 7.   | Diyaliz   |
| a.   | Diyalizat içine nutrisyonel kayıplar  |
| b.   | Diyaliz ilişkili inflamasyon  |
| c.   | Diyaliz ilişkili hipermetabolizma   |
| d.   | Rezidüel renal fonksiyonun kaybı  |



**Şekil 2. 1** Böbrek hastalığında PEW nedenlerinin ve sonuçlarının sistemik sunumu. Fougue ve ark. (16)'ndan alınmıştır.

### 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında PEW Tanısı

PEW tanı kriterleri 2008 yılında ISRNm uzmanlar panelinde belirlenmiştir (16). Bu kriterlere göre dört gruptan en az üçünde, en az bir özelliğin pozitif olması gerekmektedir. Optimal olarak; her kriter tercihen 2-4 hafta ara ile en az üç kez dökümente edilmelidir. KBH' da PEW tanı kriterleri Tablo 2.4' de verilmiştir.

**Tablo 2. 4 KBH' da PEW tanı kriterleri**

| <b>KRİTERLER</b>  |
|---|
| <b>SERUM KİMYASI</b><br>Serum albumin <3,8 g/dl (bromcresol yeşili) <sup>a</sup><br>Serum prealbumin (transtiretin) <30 mg/dl (sadece kronik diyaliz hastaları için geçerli olup, evre 2-5 kronik böbrek hastalarında glomerüler filtrasyon hızına göre düzey değişebilir) <sup>a</sup><br>Serum kolesterol <100 mg/dl <sup>a</sup> |
| <b>VÜCUT KİTLESİ</b><br>VKI <23 kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup><br>3 aydan uzun sürede %5 veya 6 aydan uzun sürede %10'dan fazla istemsiz kilo kaybı<br>Total vücut yağ yüzdesi <%10   |
| <b>KAS KİTLESİ</b><br>Kas kaybı: 3 aydan uzun sürede %5 veya 6 aydan uzun sürede %10'dan fazla kas kaybı<br>Kol ortası kas çevresi ölçümünde azalma <sup>c</sup> (referans popülasyona göre 50. persentile oranla %10 azalma)<br>Kreatinin görünümü <sup>d</sup>  |
| <b>DİYET ALIMI</b><br>İstemsiz olarak en az iki aydır <sup>e</sup> diyaliz hastalarında diyetle<0,8g/kg/gün protein alımı, evre 2-5 kronik böbrek hastalarında <0,6g/kg/gün protein alımı<br>İstemsiz olarak en az 2 aydır <sup>e</sup> diyet ile <25kkal/kg/gün düşük enerji alımı   |

<sup>a</sup> Anormal yüksek idrar ve gastrontestinal protein kayıplarına, karaciğer hastalığına, kolesterol düşürücü tedaviye bağlı düşük düzeylerinde geçerli değil

<sup>b</sup> Asya popülasyonu için daha düşük VKI istenebilir. Ödemsiz kitle istenir. Örneğin; diyaliz sonrası kuru ağırlık

<sup>c</sup> Ölçümler eğitimli antropometrist tarafından yapılmalı

<sup>d</sup> Kreatinin görünümü kas kitlesi ve et tüketiminden etkilenmektedir

<sup>e</sup> Diyet günlüğü değerlendirilebilir veya protein alımı için total nitrojen değerinin normalize protein eşdeğeri değerlendirilebilir (normalize protein nitrojen değeri, nPNA veya normalize protein katabolit oranı, nPNC)

### 2.1.3. HD Hastalarında Nutrisyonel Durumun Değerlendirilmesi

HD hastalarında nutrisyonel durum; nutrisyonel anamnez, fizik muayene, antropometri ve laboratuvar parametrelerine göre değerlendirilir (63);

#### Nutrisyonel anamnez

- KBH etyolojisi, HD zamanı ve tedavi tipi
- Son zamanlarda ve istemsiz kilo kaybı öyküsü
- İştahta değişiklik, yeme alışkanlığı, gastrointestinal semptomlar, yiyecek tercihleri, gıda allerjisi ve gıda intoleransı
- Aldığı gıdaların analizi, doyumluk derecesi, bulantı, kusma
- İntestinal ritim, diyare, konstipasyon, steatore
- Toksik alışkanlıklar (sigara, alkol, diğer ilaçlar)
- Çiğneme ve yutma bozuklukları (Disfaji, odinofaji, gastrointestinal cerrahi)
- Önceki multivitamin/mineral desteği içeren nutrisyonel rehberlik öyküsü
- Farmakoterapi
- Fiziksel aktivite seviyesi
- Nutrisyonel durumu etkileyebilecek psikolojik, sosyal ve ekonomik faktörler

#### Fizik muayene

- **Nutrisyonel eksikliğin karakteristik ve kinik bulguları:** Cilt (renk, lezyonlar, pigmentasyon, peteşi, ekimoz, turgor, nem), tırnaklar (şekil, renk, eğim, hasar), yüz (şekil, simetri, renk), gözler (birleşim, açığı), burun (nasolabial sebore), oral kavite (angular çeliosis, tat alma duyusunda bozukluk-azalma, tat tomurcuklarının olmayışı), boyun (genişlemiş venler, hipervolemi), abdomen (görünüm, bel çevresi, barsak sesleri, açıklık)
  - **Subkutan yağ dokusunun kaybı:** Yüz (göz ve yanaklar), cilt katlantı kalınlığı (triceps, biceps) ve toraks.
  - **Kas kitlesinde kayıp:** Yüz (temporal fossada çökme), omuzlar, köprücük kemiği, sırt (skapula ve kostalar), eller (interosseöz kaslar) ve bacaklar

- **PEW varlığında:** Omuz kaslarında çökme; belirgin klavikula, skapula çevresinde ve interkostal kaslarda çökme, interosseoz kaslarda düzleşme veya çökme
- **Ödem ve asit bulguları:** Overhidrasyon ve yetersiz diyalizi dışla. Ödem varlığında hemodilüsyona bağlı hipoalbuminemi değerlendirilir. İmmobil hastalarda ayak bileği ve sakrum değerlendirilir.

### **Antropometri**

- Vücut ağırlığı (aktüel, genel, kuru, ideal, ideal vücut ağırlığı yüzdesi, o anki vücut ağırlığı yüzdesi)
  - Boy
  - VKI
  - Kol ortası çevresi, kol ortası kas çevresi, triceps katlantı kalınlığı
  - Bel çevresi
  - Vücut kompozisyon analizi (Bioimpedans, Dual enerji x-ray absorpsimetri-DEXA)

### **Laboratuvar parametreleri**

- Prediyaliz glukoz, glukohemoglobin
- Prediyaliz lipid profili: serum trigliserid (Tg), total kolesterol, High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Lipoprotein A (Lpa), homosistein
- Visseral protein profili: Total protein, s. albumin, prealbumin ve transferrin
- Diyaliz yeterliliği: Prediyaliz-postdiyaliz serum üre, üre temizlenme hızı, Kt/V üre, haftalık Kt/V üre (günlük HD)
- Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (Alp), Paratiroid hormon (PTH), Tiroid stimule edici hormon (TSH), serbest T4
- Serum kreatinin (kre), ürik asit
- Sodyum (Na), potasyum (K), total karbondioksit (CO<sub>2</sub>)
- Demir profili: Demir, serum transferrin, transferrin saturasyon yüzdesi, serum ferritin
- İnflamasyon: C-reaktif protein (CRP) , IL-6, TNF-alfa

- Hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) , eritrosit, ortalama eritrosit volümü lökosit, trombosit, total lenfosit sayısı
- Vitamin b12, folik asit
- Diğer: protein katabolizma hızı (nPCR), B2-mikroglobulin, plazma leptin, adiponektin, visfatin, gelsolin

2000 yılında yayınlanan The Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) klavuzuna göre önerilen nutrisyonel durum değerlendirme önerileri Tablo 2. 5' de gösterilmiştir (64).

2007 yılında yayınlanan European Best Practice Guideline (EBPG) Guideline on Nutrition ise 50 yaşından genç hastalarda malnutrisyon yokluğunda, nutrisyonel durumun 6-12 ayda bir değerlendirilmesini önermektedir. 50 yaşın üzerindeki hastalarda ve/veya 5 yıldan uzun süredir hemodiyalize giren hastalarda her üç ayda bir değerlendirme önerilmektedir. Malnutrisyon tanısında ise aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir (65).

- Diyet değerlendirmesi
- VKI
- SGA
- Antropometri
- nPNA
- Serum albumin ve serum prealbumin
- Serum kolesterol
- Teknik değerlendirmeler (biyoimpedansmetri, DEXA, yakın kızılötesi reaktans)

**Tablo 2. 5** KDOQI klavuzunun diyaliz hastalarında nutrisyonel durum değerlendirme önerileri

| KATEGORİ   | ÖLÇÜM  | MİNİMUM ÖLÇÜM SIKLIĞI   |
|--|--|---|
| 1-Rutin olarak tüm hastalarda değerlendirilmesi gereken ölçümler   | -Prediyaliz veya stabil serum albümini<br>-Diyaliz sonrası vücut ağırlığının yüzdesi<br>-Standart vücut ağırlığının yüzdesi (NHANES-2)<br>-SGA<br>-Diyet takibi ve/veya günlüğü<br>-Normalize protein nitrogen görünümü (nPNA) | -aylık<br>-aylık<br>-4 ayda 1<br>-4 ayda 1<br>-6 ayda 1<br>-aylık |
| 2-Kategori 1 deki ölçümlerden elde edilen verileri genişletmek veya onaylamak için yararlı olabilecek ölçümler               | -Prediyaliz veya stabil serum prealbumini<br>-Cilt katlantı kalınlığı<br>-Kol kas çevresi veya ölçümü<br>-DEXA   | -gerekirse<br>-gerekirse<br>-gerekirse<br>-gerekirse              |
| 3-Klinik olarak yararlı ölçümler; eğer düşük ise daha katı protein-enerji nutrisyonel durumu değerlendirmeyi gerektirebilir. | -Prediyaliz veya stabil serum kre, üre, kolesterol<br>-Kre indeks  | -gerekirse<br>-gerekirse  |

## 2.1.4. SDBH' da Nutrisyonel Durumu Değerlendirmede Kullanılan

### Skorlamalar

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda önerilen nutrisyonel tarama araçları (20);

- Subjektif global değerlendirme (SGA)
- Malnutrisyon inflamasyon skoru (MİS)
- Mini nutrisyonel değerlendirme-kısa form (MNA-SF)
- Nutrisyon risk skoru (NRS)
- Malnutrisyon universal tarama skoru (MUST)
- Geriatrik nutrisyonel risk indeksi (GNRI)

HD hastalarında nutrisyonel durumu değerlendirmede SGA ve Malnutrisyon-inflamasyon skoru başlıca kullanılan metodlardır. Bu metodlar; objektif ve subjektif değerlendirme içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirdiğinden (17-19) tutarlı sonuçlar elde etmek zordur.

2005 yılında Bouillanne ve ark. GNRI' ni yaşlı hospitalize hastalarda morbidite ve mortalite riskini değerlendirmede basit ve doğru bir araç olarak bildirilmişlerdir (2). 2007 yılında ise Yamada ve ark. yaşlı bireyler için kullanılan nutrisyonel risk indeksi formülünü modifiye ederek HD hastalarında nutrisyonel durumu skorlamış ve bu skorlamanın kronik HD hastalarında nutrisyonel durumu değerlendirmede güvenilir olduğunu göstermişlerdir (20). Daha sonraki çalışmalarda ise GNRI' nin kronik HD hastalarında nutrisyonel durumu değerlendirmede ve mortaliteyi belirlemede güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu gösterilmiştir (24-27).

GNRI formülü;

GNRI:  $1,489 \times \text{albumin (g/dl)} + [41,7 \times (\text{vücut ağırlığı/ideal vücut ağırlığı})]$

### 2.1.5. Malnutrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz Sendromu

Malnutrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, SDBH' da ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. İlk kez 1998 yılında Begström, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP' nin, SDBH' da sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu tespit etmiştir (66). Stevinkel ve arkadaşları; SDBH' daki bu durumu inflamasyona bağlı artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile birlikte görülen malnutrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiye bağlamış ve MIA sendromu olarak tanımlamıştır (41). SDBH' da MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponenti de bulunabilir (12).

Azalmış renal fonksiyonu olan hastalarda yaygın artmış inflamatuvar yanıt şu mekanizmalar ile olmaktadır;

- 1) Proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma
- 2) Endotoksinemi ile birlikte volüm yükü
- 3) Oksidatif ve karbonil stres
- 4) Antioksidan seviyelerinde azalma
- 5) Komorbid durumların varlığında artış
- 6) Diğer faktörler

**Proinflamatuvar sitokinlerin klirensinde azalma:** Renal fonksiyonlar kötüleştikçe inflamasyonu direk ve indirek olarak etkileyen faktörlerin renal klirensi azalmakta ve inflamatuvar yanıt artmaktadır. Örneğin; böbrek yetmezliği geliştirilen hayvanlarda proinflamatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1(IL-1) yarı ömürlerinde artış olduğu görülmüştür (67, 68). KBH' da CRP, İnterlökin-6 (IL-6) ve hyaluronan gibi ek inflamatuvar markerlar da azalmış renal fonksiyondan etkilenmektedir (69, 70).

**Endotoksinemi ile birlikte volüm yükü:** Böbrek yetmezlikli hastalarda volüm yüküne bağlı vasküler konjesyon, gastrointestinal sistemin permeabilitesinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu durum sonucunda lipopolisakkaritler ve bakteriler gibi endotoksinlerin birikmesiyle monositler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır (71-74).

**Oksidatif ve karbonil stres:** Oksidatif strese bağlı sitokinlerin atılmış üretimi böbrek yetmezlikli hastalarda görölmektedir (75, 76). Yoğun serbest radikal üretimi ve düşük antioksidan düzeyi varlığında olan oksidatif stres; endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve aterogenez gelişiminde önemli bir durum olabilir (76-78). Böbrek yetmezliğinde sitokin olmayan moleküller de inflamatuvar yanıtı provoke edebilir. Örneğin; karbonil stres sonucu oluşan ileri glikolizasyon son ürünleri, böbrek yetmezlikli hastalarda inflamatuvar yanıtı başlatabilir (79, 80).

**Antioksidan seviyelerinde azalma:** Bazı antioksidanların seviyeleri veya oral alımı böbrek yetmezlikli hastalarda normale göre düşüktür (81). Akut faz yanıtı; serum vitamin c düzeyi gibi çoğu antioksidan düzeylerinde azalmaya yol açabilmektedir (75, 82).

**Komorbid durumların varlığında artış:** Böbrek yetmezlikli hastalarda komorbid hastalıkların sık oluşu hiperkatabolik durumu ve inflamasyon gelişimini hızlandırmaktadır (38).

**Diğer faktörler:** Sistemik otoimmün yanıt, genetik faktörler, fark edilemeyen dirençli enfeksiyon, periodontal hastalıklar ve ateroskleroz böbrek yetmezlikli hastalarda inflamasyonun altında yatan nedenler olabilir (83-86).

## **2.2. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon**

### **2.2.1. SDBH' da Vasküler Kalsifikasyon Sıklığı ve Önemi**

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyon, direk grafilerde ilk kez 1976 yılında tanımlanmıştır (87). 1969-1977 yılları arasında ölen HD hastalarının otopsileri incelendiğinde, vasküler kalsifikasyon sıklığının %50-80 oranında olduğu tespit edilmiştir (88). Vasküler kalsifikasyon; yaş, DM ve KBH ile bağlantılı olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yüksek derecede ilişkilidir (89). Vasküler kalsifikasyon prevalansı, KBH ilerledikçe artmakta ve SDBH' da pik yapmaktadır (42). Arteriyel kalsifikasyon ve özellikle koroner arter kalsifikasyonu (KAK), bu hastalarda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, SDBH' da mortalitenin önemli bir prediktörüdür ve bu hastalardaki ölümlerin hemen hemen %50 sinden sorumludur (90). SDBH' da yapılan çalışmalarda

arteriyel kalsifikasyonun kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğu ve tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (91, 92). Vasküler kalsifikasyon hemodinamik olarak; arteriyel elastisitenin kaybı, nabız dalga hızında artış, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter perfüzyonunda azalma ve miyokardiyal iskemiye yol açmaktadır (91, 93).

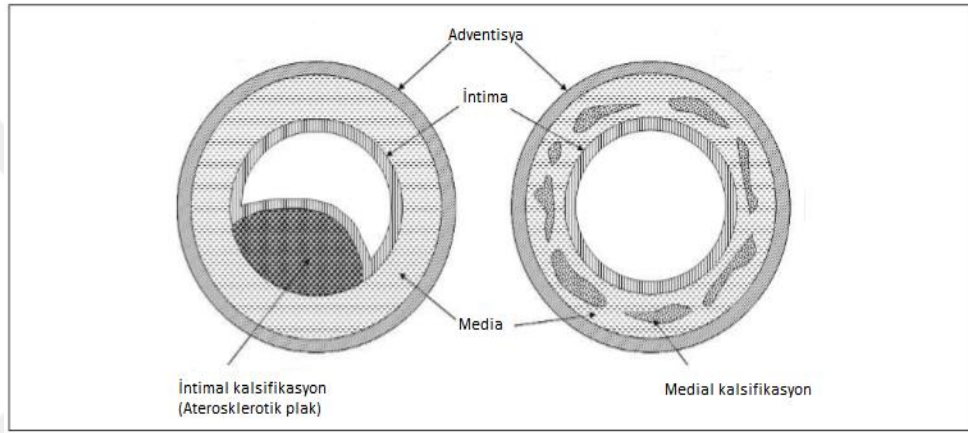
### **2.2.2. Vasküler Kalsifikasyon Tanımı**

Vasküler kalsifikasyon; arter duvarının media ve/veya intima tabakalarının, mineral depolanmasına bağlı elastisite kaybı ve kalınlaşması ile karakterize patolojik bir süreçtir. Tüm büyük ve orta boy müküler arterler ile arterioller kalsifiye olabilirler. Venler ise zedelenmedikçe ve/veya arteriyalize olmadıkça neredeyse hiçbir zaman kalsifiye olmazlar (94). Arteriyalizasyon ile ilişkili kalsifikasyona; koroner arter bypass greftleme, arteriyovenöz fistül sonrası veya pulmoner HT olan hastalarda görülen pulmoner arter ağacında görülen kalsifikasyonlar örnek gösterilebilir (95).

Uzun süreli KBH, özellikle de diyalize giren hastaların çoğunluğunu etkileyen vasküler kalsifikasyon; medial ve intimal kalsifikasyon olarak 2 gruba ayrılabilir. Medial kalsifikasyon osteoporoz, hipertansiyon (HT), metabolik sendrom, DM ve/veya KBH hastalarında sıklıkla rastlanan; elastik tip ve müküler tip arterlerde diffüz mineral depolanması ile karakterizedir (96, 97). Damarların media tabakası, düz kas hücreleri ve elastinden zengin hücre dışı matriksten oluşmaktadır. Medial kalsifikasyon sonucu “arteriyoskleroz” (orta ve büyük ana arterlerin media tabakasının yaygın etkilendiği lezyonlar) oluşur. Arteriyoskleroz, azalmış arteriyel kompliyans ile karakterize olup; artmış fibrozis, elastik lif kaybı ve damar duvarında yoğun kalsifikasyon sonucu oluşmaktadır (98). Sonuç olarak; arter duvarı sertleşmekte ve kardiyovasküler mortalite riski artmaktadır (99). Medial kalsifikasyon artmış serum Ca, P ve vitamin D düzeyleri ile ilişkili olup; intimal kalsifikasyonun aksine inflamasyon ya da lipid depolanması ile ilişkili değildir.

Damar intiması ise endotelial hücreler ve az miktarda subendotelial bağ dokudan oluşmaktadır. İntimal kalsifikasyon tipik olarak aorta, koroner arter ve büyük arterlerde meydana gelir ve tıkaçıcı damar hastalıkları ve ilerlemiş aterosklerozun göstergesi olup, inflamatuvar sürecin bir sonucudur. Endotel fonksiyonunun belirgin

azalması ve endotel reaktivitesi ile ilişkilidir. Medial kalsifikasyonda olduğu gibi, damar sertliğine neden olur. Her iki tip kalsifikasyon da koroner arterlerde görülebilir (100). İntimal ve medial kalsifikasyonun her ikisi de artmış mortalite ile ilişkili iken; intimal kalsifikasyon kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler kaynaklı mortalite ile yakından ilişkilidir (91). Şekil 2. 2' de damarlarda intimal ve medial kalsifikasyon oluşumu şematize edilmiştir.

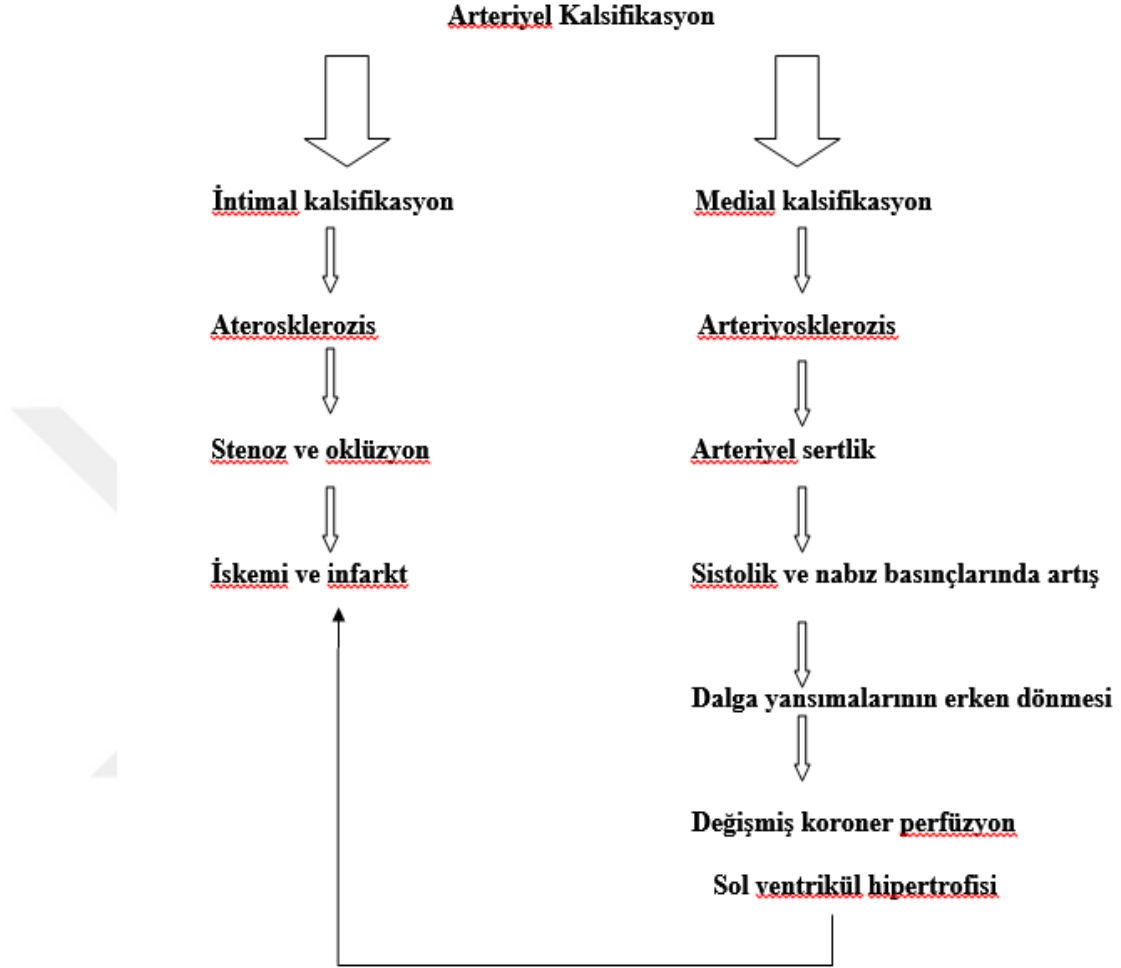


**Şekil 2. 2** İntimal ve medial kalsifikasyon. Eddington ve ark. (101)' ndan alınmıştır.

### **2.2.3. Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları**

Özellikle aortik kapakları etkileyen kardiyak kalsifikasyon (miyokardiyal ve/veya valvüler kalsifikasyon) ve vasküler kalsifikasyonun nadir bir türü olan kalsifik üremik arteriyolopati (kalsiflaksi) de vasküler kalsifikasyonun alt grubu içinde yer alır. Üremik kapak hastalığı, özellikle de kalsifik aort stenozu, artmış afterloada daha da katkıda bulunarak, sol ventrikül hipertrofisini artıran faktör olarak karşımıza çıkar. Üremi ilişkili sol ventrikül hipertrofisi kardiyomiyosit düzensizliği ve interstisyel fibrozisle karakterize olup; sistolik/diyastolik kalp yetmezliğine neden olmakta ve ani

ölüme zemin hazırlayan çeşitli aritmilere yol açmaktadır (102). Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları ise şekil 2. 3' de verilmiştir.



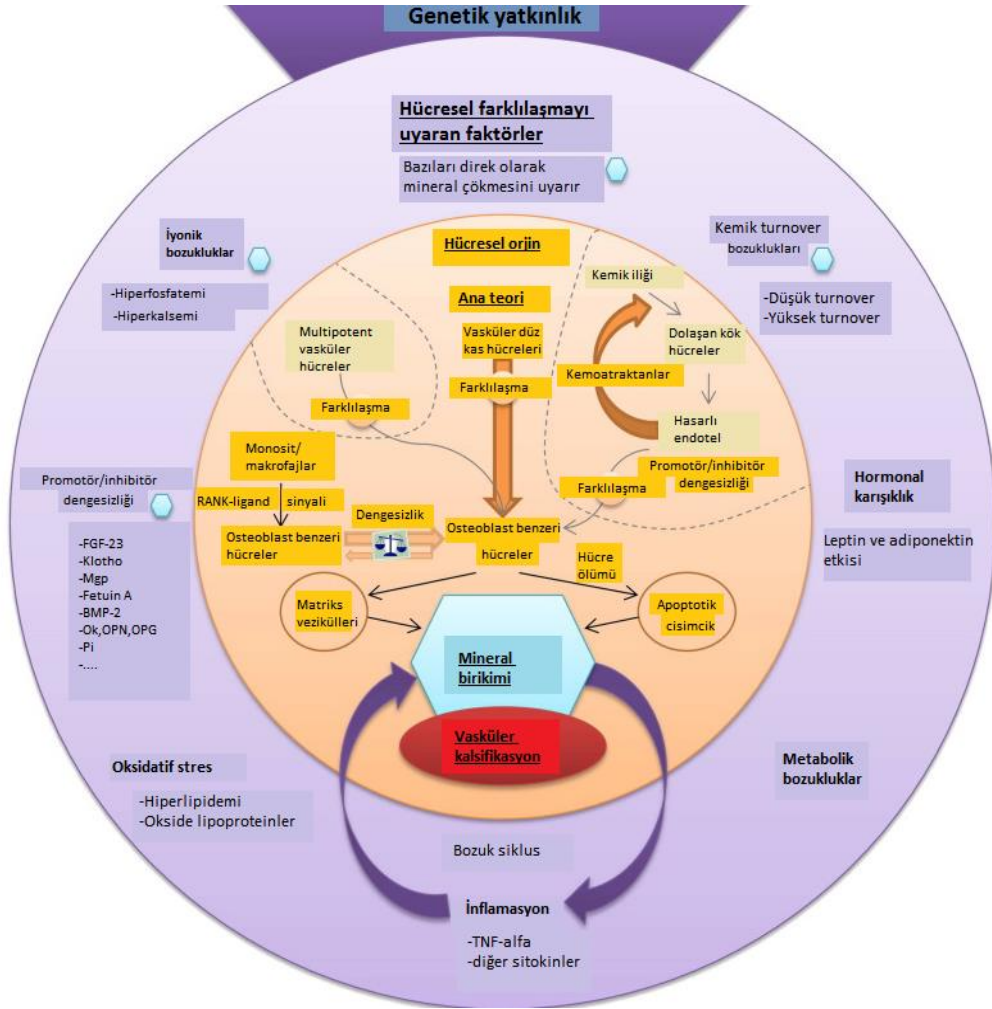
**Şekil 2. 3** Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları

#### 2.2.4.Vasküler Kalsifikasyon Epidemiyolojisi

KBH olan, özellikle diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda vasküler kalsifikasyon sıklığı oldukça yüksek olup; prevalansı HD hastalarında bilgisayarlı tomografi ile %80'nin üzerinde saptanmıştır (87, 103-120). Hemodiyalize girmeyen KBH hastalarında ise vasküler kalsifikasyon prevalansı %47-83 arasında bildirilmiştir (44, 119, 121-125). Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile vasküler kalsifikasyon

sıklığı artmaktadır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, GFR <60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda vasküler kalsifikasyon daha yaygın ve daha şiddetli olup ilerleme hızı daha yüksektir. Bu durumun aksine GFR ≥60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve mikroalbuminüri olan hastalar ile KBH olmayan hastaların vasküler kalsifikasyon riski eşit olarak saptanmıştır (121, 122).

## 2.2.5. Vasküler Kalsifikasyon Patogenezi



**Şekil 2. 4** Hücrel farklılaşmayı ve mineral depozisyonunu uyarıcı fizyopatolojik değişiklikler. Evrard ve ark. (126)' ndan alınmıştır.

Şekil 2. 4' de gösterildiği gibi birçok faktörün etkisiyle osteoblastik farklılaşma olmaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında bu farklılaşma inhibe edilmektedir. Bazı koşullarda fizyolojik denge bozulmakta ve vasküler kalsifikasyon ilerlemektedir. Vasküler kalsifikasyon günümüzde aktif olarak düzenlenen ve tam olarak anlaşılabilen kompleks bir prosedür olarak değerlendirilmektedir. Son yirmi yılda pek çok dinamik değişikliğin vasküler kalsifikasyonu tetikleyebileceğini ortaya koyan çok fazla teori öne sürülmüştür (127).

İlk olarak vasküler düz kas hücreleri (osteogenetik farklılaşmaya uğrayarak) farklı fenotipte osteoblast benzeri hücelere dönüşmektedir (127, 128). Böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi bu mekanizmada anahtar rol oynamaktadır (129, 130). İn vitro koşullarda yüksek ekstraselüler fosfat konsantrasyonu, sodyum bağımlı fosfat kotransporter olan pit-1 aracılığıyla intrasellüler fosfat konsantrasyonunda artışı indüklemektedir (130, 131). Vasküler düz kas hücrelerinde artan fosfat konsantrasyonu da vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücelere (fenotipik olarak) dönüşümünü indüklemektedir (127, 130, 132). Ayrıca intrasellüler fosfat seviyesinde artış vasküler düz kas hücrelerinde apoptozu indüklemektedir (133). Yapılan bazı çalışmalarda, apoptozun kalsifikasyona yol açtığı öne sürülmektedir (134-137). Normal koşullar altında vasküler düz kas hücreleri; Matriks Gla protein (MGP), osteopontin, osteonektin, osteoprotegerin ve pirofosfat gibi endojen kalsifikasyon inhibitörleri üretmektedir (138). Vasküler düz kas hücrelerinin uzun dönem stresörlere maruz kalması sonucunda denge bozulmakta ve farklılaşma indüklenmektedir (139). İyonik bozukluklar (özellikle hiperfosfatemi ve hiperkalsemi) bu kronik stresörler arasında yer almaktadır. İnflamasyon, hormonal bozukluklar, metabolik bozukluklar ve oksidatif stres de vasküler kalsifikasyona yol açabilmektedir.

## **2.2.6. Vasküler Kalsifikasyon Risk Faktörleri**

### **2.2.6.1. İleri Yaş ve Diyaliz Süresi**

Artmış yaş ve diyaliz süresi vasküler kalsifikasyon için major risk faktörleridir (87, 104, 109, 110). Bir çalışmada diyalize başlanan hastaların %39'unda ve ortalama 16 yıllık diyaliz süresinin ardından ise hastaların %92'sinde vasküler kalsifikasyon

saptanmıştır (109). Hasta yaşı ve diyaliz süresi arttıkça vasküler kalsifikasyonun şiddeti de artmaktadır. KBH olan 152 hastanın, 364 iskelet grafisinin incelendiği bir çalışmada 15-30 yaş arası hastaların %30'unda ve 40-50 yaş arası hastaların ise %50'sinde vasküler kalsifikasyon saptanmıştır (87).

### **2.2.6.2.Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi**

Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluklar, vasküler kalsifikasyonun gelişmesinde önemli role sahiptir. KBH sürecinde fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak kan fosfor değeri yükselir ve kalsiyum ile birlikte kalsiyum-fosfat ürününü oluşturur. Bu ürün, vasküler kalsifikasyon gelişiminin en önemli sorumlusudur (91, 99). Öte yandan artmış serum fosforunun, geçici ya da kalıcı hiperkalsemi ile birlikte vasküler kalsifikasyonu başlattığına ve ilerlettiğine dair yaygın bir inanış mevcuttur (140). Kalsiyum-fosfor bozukluğu iki mekanizma ile vasküler kalsifikasyona yol açmaktadır. Bu mekanizmalar;

- 1) Damarlarda pasif bir süreç ile kalsiyum ve fosfat ürününün çökmesi
- 2) Vasküler düz kas hücrelerinde kemik ilişkili gen ekspresyonunda artış (141).

Hayvan modeli çalışmalarda, hiperfosfateminin önlenmesi ile vasküler kalsifikasyonun azaldığı gösterilmiştir (142, 143). Bu durum dolaylı olarak insanlarda da gösterilmiştir (130). İnsan ve hayvan çalışmalarında, KBH varlığında artmış kalsiyum alımının vasküler kalsifikasyonu direkt olarak arttırdığı gösterilmiştir (104, 144, 145). Buna karşılık SDBH' da kalsiyum içermeyen bir fosfat bağlayıcı olan sevalemerin ise hiperfosfatemi ve hiperkalsemiyi düzelterek vasküler kalsifikasyonda gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (142, 146, 147). Hiperfosfatemi, Pit-1 olarak adlandırılan sodyum bağımlı kotransport sunumunu arttırarak, vasküler düz kas hücresi fenotipinin değişimine neden olmaktadır (148). Artmış Pit-1 aktivitesi matriks mineralizasyonu ile ilişkili genlerin upregülasyonu ile sonuçlanmaktadır (130). Yapılan bir çalışmada, hiperkalsemi ve hiperfosfateminin in vitro koşullarda sodyum bağımlı fosfor kotransport yolunu kullanarak insan düz kas hücrelerinde mineralizasyona yol açtığı gösterilmiştir (149).

Büyük kohort çalışma serilerinde; normal böbrek fonksiyonları ve KBH olan bireylerde yüksek serum fosfor düzeylerinin, artmış kardiyovasküler olaylar ve

mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (150, 151). Bir metaanalizde serum fosfor seviyesi ve KBH ile ölüm riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki saptanmıştır (152).

Kronik böbrek hastalarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek serum fosfor düzeyi ile vasküler/valvüler kalsifikasyon arasında bağlantı göstermişlerdir (153, 154). Üremik hayvan modeli çalışmalarda, kalsiyumdan fakir fosfor bağlayıcıların vasküler kalsifikasyon progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (155-157). Bu durum HD hastalarında yapılan çeşitli klinik çalışmalarda da doğrulanmıştır (105, 158, 159).

Son yıllarda, KBH olmayan 1983 yaşlı hastada yapılan populasyon bazlı bir kohort çalışmasında; yüksek normal fosfor düzeyi ile valvüler kalsifikasyon arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (160).

### **2.2.6.3. Vitamin D Tedavisi**

İn vitro çalışmalarda; 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3'ün, vasküler kalsifikasyonun endojen bir inhibitörü olan PTH-ilişkili peptidin (PTHrP) salınımını direkt inhibe ederek, vasküler kalsifikasyonu arttırdığı ileri sürülmüştür (161). Aynı zamanda 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3, alkalen fosfataz enzim aktivitesini güçlendirip, osteopontin salınımını arttırarak vasküler kalsifikasyonu uyarmaktadır. Tedavi edilmemiş vitamin D eksikliğinin PTHrP seviyelerini düşürerek ve/veya kemik yapısal proteinlerini baskılayarak vasküler kalsifikasyona katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (162).

Çeşitli retrospektif gözlemsel çalışmalar, aktif D vitamini tedavisinin kalsiyum, fosfor ve PTH' dan bağımsız olarak, daha düşük rölatif ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (163). Drechsler ve ark. (164), HD hastalarında ciddi D vitamini eksikliğinin ani kardiyak ölüm, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile güçlü; inme ve fatal infeksiyonlar ile sınırda bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber çok sayıda hayvan çalışmasında, vasküler kalsifikasyonun D vitamini uygulanmasını takiben arttığı gösterilmiştir (165-170). Bu hayvan modellerinin birinde; yüksek dozda kalsitriol (1,000 ng/kg) üremik ratlara verildikten çok kısa bir süre sonra aortik kalsifikasyonun oluştuğu ve kalsitriol tedavisinin kesilmesini takiben haftalar içinde bu kalsifikasyonun kısmen olsa da gerilediği gösterilmiştir (166).

#### **2.2.6.4. Paratiroid Hormon**

Paratiroid hormonun vasküler kalsifikasyondaki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Genel olarak PTH ve PTHrP bir yandan kemiklerde demineralizasyona neden olurken; diğer bir yandan vasküler kalsifikasyonu inhibe eden çeşitli faktörler (Fetuin-A, MGP, K vitamini) ile birlikte damar düz kas hücre mineralizasyonunu önlemektedir (171). Genel görüş; PTH'un vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu bir etki gösterebileceği; düşük PTH seviyelerinin ve adinamik kemik hastalığının ise vasküler kalsifikasyonu arttırabileceği yönündedir (172).

#### **2.2.6.5. Diyabetes Mellitus**

Pek çok çalışmada; KBH olmayan hastalarda DM' un vasküler kalsifikasyon için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. KBH' da ise, DM varlığı vasküler kalsifikasyon riskini arttırmaktadır. Örneğin Dallas Kalp Çalışması'nda diyalize girmeyen ve GFR < 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda koroner arter kalsifikasyon skorunun artmış olduğu, bu artışın DM' u olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (121).

#### **2.2.6.6. Dislipidemi**

KBH olmayan hastalarda, dislipidemi vasküler kalsifikasyon riskini arttırmaktadır. KBH' da ise dislipidemi vasküler kalsifikasyonu hızlandırmaktadır. Vasküler kalsifikasyonda dislipideminin rolünün değerlendirildiği, 20 yıllık bir periyodu kapsayan ve 30 çalışmanın sistematik olarak değerlendirildiği bir çalışmada; lipid profilinin (öncelikle düşük HDL, yüksek trigliserid, LDL ve total kolesterol) vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

#### **2.2.6.7. K Vitamininin Oral Antagonistleri (Varfarin)**

Vitamin K antagonisti olan ve oral antikoagulan olarak kullanılan varfarin, vasküler düz kas hücresi apoptozisini önleyen MGP ve büyüme durdurucu spesifik gen 6-şifreli protein gibi vitamin K bağımlı proteinlerin aktive olmalarını engelleyerek vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır (173-175). Hayvan çalışmalarında varfarinin yaygın vasküler kalsifikasyona neden olduğu gösterilmiştir (173). İnsanlarda varfarinin vasküler kalsifikasyon ile ilişkisi tam anlaşılamamış olup, gözlemsel çalışmalarda varfarin ile kalsifik üremik arteriyolopati arasında ilişki olduğunu öne sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada; varfarin alan hastalar ile almayan

hastalar karşılaştırılmış ve varfarin kullananlarda koroner ve valvüler kalsifikasyon skorları daha yüksek bulunmuştur (176).

### **2.2.7. Vasküler Kalsifikasyon Biyomarkerları**

Günümüzde, vasküler kalsifikasyonun güvenilir, sensitif ve spesifik bir belirteci yoktur. Bazı belirteçler, vasküler kalsifikasyon başlangıcı ya da gelişimi ile sadece ilişkili bulunmuştur. Fakat bu belirteçler henüz klinik pratiğe yansiyamamıştır, çünkü hangisinin arter duvarında kalsiyum-fosfat birikimini tam olarak yansıttığı netlik kazanamamıştır.

#### **2.2.7.1. FGF-23**

FGF-23 kemiklerden salınan, yaklaşık 30 kDa ağırlığında olan, klasik etkileri için kofaktör olarak klotho proteinini gerektiren bir moleküldür. Klotho başlıca böbrek ( distal ve proksimal renal tübüller), beyin, koroid pleksus ve paratiroid bezlerinde eksprese olmaktadır. FGF-23, fosfatın proksimal geri Emilimini (sodyum-fosfat kotransporter) azaltarak fosfatürük etki göstermektedir (177). 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, dolaşımında FGF-23 oranını artırmaktadır, artan FGF-23 ise 1 $\alpha$ - hidroksilaz aktivitesini azaltmakta ve 24- hidroksilaz aktivitesini upregule etmektedir (178). Bu yolla kalsiyum ve fosfatın gastrointestinal Emilimi azalmaktadır. FGF-23 paratiroid bezlerinde, PTH sekresyonunu ve paratiroid hücre proliferasyonunu azaltmaktadır (179).

Klotho, 1014 aminoasitten oluşan ve hücre yüzeyinde eksprese edilen bir proteindir. (180). FGF-23 ve reseptörü arasındaki bağlantıyı güçlendirmek için gerekmektedir. Aynı zamanda FGF-23 ün fosforilasyonu ve sinyal transdüksiyonunu indükleme kapasitesini artırmaktadır (181). Kronik böbrek hastalarında filtrasyon oranı azaldıkça Klotho ekspresyonu azalmakta ve FGF-23 seviyeleri artmaktadır. Bu artış FGF-23 direnci olarak belirtilebilir (180). Klotho, böbrek ve paratiroid bezi gibi sınırlı organlarda eksprese edilmektedir (180).

KBH' da FGF-23 seviyeleri yüksek seyretmektedir. KBH evre 5D hastalarda FGF-23 plazma konsantrasyonu normal bireylerdeki normal aralığın üst sınırından en az 20 kat daha yüksektir. Bu durum atılmış sekresyon ve dolaşımdan azalmış temizlenmeye bağlı görünmektedir. FGF-23 fosfat retansiyonuna karşın oluşan

kompanseuar bir mekanizma olarak görünmektedir (182). KBH' da FGF-23' deki bu yükselme, klotho eksikliğine bağlı FGF-23 resptör düzeyindeki dirençten dolayı agonistte yükselmeye bağlıdır (183).

FGF-23 olmayan farelerde hiperkalsitriolemi ve vasküler kalsifikasyon gelişmektedir. Hiperkalsitrioleminin düzeltilmesi sağkalımı iyileştirmektedir fakat vasküler kalsifikasyon üzerine etkisi yoktur (143). Shalhoub ve ark. farelerde FGF-23'ün spesifik monoklonal antikorlarla nötralizasyonunun artmış aortik kalsifikasyon ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (184).

Yapılan çalışmalarda; FGF-23' ün vasküler kalsifikasyonda klotho bağımsız mekanizmalar ile aktif olarak rol aldığı öne sürülmüştür (133, 185). FGF-23 kardiyak miyositler üzerine klotho bağımsız fakat FGFR bağımlı yollarla etki göstererek sol ventrikül hipertrofisini indüklemektedir (186). Fosfor seviyelerinden bağımsız olarak yüksek FGF-23 seviyesi, mortalite ve vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki birçok çalışmada doğrulanmıştır (45, 187-194).

HD hastalarında yüksek FGF-23 düzeyi ciddi aortik kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuştur (188, 192, 195). 195 prediyalitik hasta içeren bir çalışmada FGF-23, koroner arter kalsifikasyonun en güçlü biomarkerlarından biri olarak gösterilmiştir (196).

Bu çalışmaların aksine; KBH olan 1501 hastada yapılan bir kohort çalışmasında FGF-23 düzeyi ve koroner arter kalsifikasyonu arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (197). Ayrıca Lee ve ark. HD hastalarında vasküler kalsifikasyon ve FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulamamışlardır (198).

#### **2.2.7.2. Fetuin-A**

Fetuin-A karaciğerden salınan, 59 kDa ağırlığında bir glikoprotein olup, sistemik etkileri olan potent bir vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Serum Fetuin-A düzeyi sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında daha düşük bulunmuştur (199, 200). Negatif akut faz reaktanı olan Fetuin-A' nın diyaliz hastalarında kronik inflamasyon ile ilişkili olarak düşük seyrettiği düşünülmektedir (201).

Fetuin-A' nın; erken kalsiyum-fosfat kristallerine bağlanarak, kristal büyümesini ve mineral birikimini inhibe etmek yolu ile kalsifikasyonu önlediği düşünülmektedir

(202). Kalsiyum-fosfat kristallerinin birikimi ekstraosseos kalsifikasyondan sorumlu olup, inflamasyona neden olmaktadır. Bu kristaller genellikle makrofaj gibi retikuloendotelyal sistemin hücreleri tarafından sindirilmektedir. Makrofajlar kristallere yapıştığında proinflamatuvar sitokinler salgılar ve daha fazla apoptoza giderler. Fetuin-A-kalsiprotein partiküllerinin oluşumu, bu kristallerin klirensini hızlandırmakta ve aynı zamanda negatif etkilerini azaltmaktadır. Fetuin-A muhtemelen bu komplekslerin stabilizasyonunda çok önemli bir rol oynamakta ve inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır. Makrofajlar da daha az sitokin salgılamakta ve daha az apoptoza gitmektedir (203).

Pek çok çalışma, düşük Fetuin-A düzeyinin vasküler kalsifikasyona yol açtığı; artmış kalsifikasyon skoru, arteriyel sertlik, mortalite ve kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (45-49). Lee ve ark. valvüler kalsifikasyonu olan HD hastalarında Fetuin-A seviyesini düşük bulmuşlardır (198). Marechal ve ark. 5 yıl boyunca takip edilen 277 renal transplant alıcısında Fetuin-A seviyesinin, bağımsız olarak aortik kalsifikasyon, yüksek kardiyovasküler olay ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu, koroner kalsifikasyon ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (49).

Ancak literatürde Fetuin-A'nın rolü ile ilgili çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Jung ve ark. 58 HD hastasında, Fetuin-A ve koroner arter kalsifikasyon skoru arasında bir ilişki bulamamıştır (204). Manghat ve ark. 45 prediyaliz hastasında fetuin A ve arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir (205). Herman ve ark. Fetuin-A'nın diyaliz popülasyonunda, arteriyel sertliğin bağımsız prediktörü olarak belirlenemeyeceğini göstermişlerdir (206).

Çalışmalar arasındaki tutarsızlığa rağmen, çalışmaların çoğunda düşük Fetuin-A seviyesinin SDBH' da vasküler kalsifikasyon ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak Fetuin-A'nın vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklardaki gerçek rolünü göstermek için daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir (207).

### **2.2.7.3. Magnezyum**

Magnezyum (Mg) çoğu enzim reaksiyonlarında kofaktör olup; kardiyak ritmi sürdürmede, mineral metabolizmasını düzenlemede ve kalsifikasyon sürecinde rol almaktadır. İn vitro çalışmalarda Mg hidroksiapetit oluşumu ve çökmesinin,

kalsifikasyon üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir (208). Louvet ve ark. yüksek Mg konsantrasyonlarının, insan aortik damar düz kas hücrelerinde fosfat ile indüklenen kalsifikasyonu azalttığını göstermişlerdir (209). Diyaliz hastalarındaki gözlemsel çalışmalarda; düşük serum Mg seviyesinin artmış periferik arteriyel kalsifikasyon, mitral annuler kalsifikasyon, intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (210-212). Diyaliz hastalarında hafif yüksek Mg seviyeleri sağkalım avantajı gösterirken, düşük Mg seviyeleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (213). Yedi kronik HD hastasını içeren bir pilot çalışmada; uzun dönem oral Mg takviyesinin arteriyel kalsifikasyonu geciktirebileceği gösterilmiştir (214).

#### **2.2.7.4. Matriks Gla protein**

MGP vitamin K bağımlı, 14 kDa ağırlığında protein olup; kondrositler, vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilmektedir. Vitamin K bağımlı gama karboksilasyonu, MGP' nin aktivasyonu ve kalsifikasyon sürecini inhibisyonu için temel basamaktır. Fosforilasyon, MGP sekresyonu ve aktivasyonu için gereklidir (215-217). MGP' nin bozulmuş karboksilasyonu, intimal ve medial kalsifikasyon ile ilişkilidir (218). Bu değişikliklerle diyaliz hastalarında medial vasküler kalsifikasyon gösterilmiştir (219).

Kalsifikasyon inhibitörü olarak rolü MGP çıkarıldıktan sonra yoğun arteriyel kalsifikasyon geliştirmiş farelerde gösterilmiştir (220, 221). MGP, kalsiyum-fosfat kristallerine bağlanarak kristal büyümesini inhibe etmekte ve vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik farklılaşmasını önlemektedir (222, 223). MGP, aynı zamanda, prominerilizasyon faktörü olan Kemik morfogenezik protein-2' ye (BMP-2) bağlanıp inaktive etmektedir (224). MGP' nin birkaç izoformu bulunmaktadır. Total unkarboksile MGP, defosforile unkarboksile MGP, defosforile karboksile MGP fraksiyonları vasküler kalsifikasyon progresyonunu farklı etkilemektedir. Defosforile karboksile MGP seviyeleri KBH' da progresif olarak artmaktadır ve ciddi aortik kalsifikasyon ile ilişkilidir (225). Defosforile unkarboksile ve defosforile karboksile MGP düzeyleri HD hastalarında artmaktadır (219).

K vitamini antagonistleri ile tedavi de aynı sonuca yol açmaktadır (226). Varfarinin hayvan ve insan çalışmalarında yoğun vasküler kalsifikasyona yol açması bu durum ile ilişkilendirilmektedir (176, 227, 228). Deney hayvanlarında, K

vitamini tedavisinin varfarine bağlı vasküler kalsifikasyonu parsiyel olarak geri çevirdiği gösterilmiştir (228).

#### **2.2.7.5. Osteoprotegerin ve RANKL/RANK Aksı**

Osteoprotegerin; TNF reseptör superfamilyasının çözünen bir proteini olup, osteoklastogenez inhibitör faktör olarak tanımlanmaktadır (229). Endojen osteoprotegerin iskelet sisteminde mineralizasyonu uyarırken, vasküler dokularda mineralizasyonu önlemektedir (230). En önemlisi de osteoblast matürasyonunun mediatörü olan nükleer faktör  $\kappa\beta$  ligandının (RANKL) reseptör aktivasyonu için decoy reseptörüdür. Buna göre osteoprotegerinin RANKL tarafından nötralizasyonu kemik ve vasküler yatakta osteoklastogenezi bozmaktadır (231). İn vivo olarak osteoprotegerin eksikliği olan farelerde renal arterler ve aortada medial kalsifikasyon geliştiği gösterilmiştir (232). KBH' da osteoprotegerin ve koroner arter kalsifikasyonu arasında; HD hastalarında osteoprotegerin ve koroner kalsifikasyon progresyonu ve aortik kalsifikasyon arasında bağımsız pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (216, 217, 233). Osteoprotegerin ligandlarından TNF ilişkili apoptoz ligandı (TRAIL) vasküler süreçte rol oynamaktadır (229). Kronik böbrek hastalarındaki çalışmalarda, düşük RANKL seviyelerinin vasküler kalsifikasyondan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar için yoğun risk oluşturduğu gösterilmiştir (234). Osteoprotegerin ve ligandları olan RANKL, TRAIL ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

#### **2.2.7.6. Osteopontin**

Osteopontin; 314 aminoasitten oluşan matriselüler bir proteindir. Yoğunluklu olarak kemik ve epitelyal hücreler olmak üzere birçok organ ve dokudan sentezlenmektedir (235). Osteopontinin vasküler kalsifikasyonda inhibitör etki gösterebilmesi için bu proteinin önceden fosforile olması gerekmektedir (236).

Osteopontin, vasküler düz kas hücrelerinin mineralize kristal yüzeyine bağlanarak mineralizasyonunu inhibe etmektedir (237). Fosforile osteopontinin aksine, bölünmüş osteopontin proinflamatuvar sitokin ve proanjyogenik faktör olarak rol oynayarak, vasküler mineralizasyonu arttırabilmektedir (238, 239). Kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda, osteopontin düzeyi ve aortik/koroner kalsifikasyon

arasında bağımsız bir ilişki gösterilememiştir (240, 241). Sonuç olarak; osteopontin kompleks regulatuar fonksiyonları olan, vasküler kalsifikasyonu etkileyebilen multifonksiyonel bir proteindir ve kronik böbrek hastalarında zayıf bir vasküler kalsifikasyon biyomarkerıdır (242).

#### **2.2.7.7. Osteonektin**

SPARC veya BM40 olarak da adlandırılan osteonektin; kemik gelişiminde rol alan, hidroksiapatit ve kollajene afinite gösteren (243) kalsiyum bağlayıcı proteindir. Osteonektin, aterosklerotik plaklardaki büyük kalsifikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (244). Osteonektin hakkındaki bilgiler spesifik rolünü tanımlamak için yetersiz olup; kalsifikasyon konusundaki yararını belirlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir.

#### **2.2.7.8. Osteokalsin**

Osteokalsin, yüksek kemik döngüsünün bir belirteci olup, hem kemik mineralizasyonunda hem de vasküler kalsifikasyonda kilit bir role sahiptir. İnsan çalışmalarında serum osteokalsin düzeyleri; kalsifiye aterosklerotik plak ve kalsifiye kalp kapağı olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (245).

#### **2.2.7.9. Kemik Morfogenetik Protein-2**

BMP-2, vasküler kalsifikasyonda olduğu kadar kemik oluşumunda önemli bir moleküldür. Kemikte osteoblastik farklılaşma ve mineralizasyonu indüklemektedir (246). İn vivo ve in vitro olarak BMP-2 inhibisyonu, osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu inhibe ederek ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyona karşı korumaktadır (247, 248).

#### **2.2.7.10. Pirofosfat**

Pirofosfat; iki fosfat iyonundan oluşan küçük bir moleküldür. Hidroksiapatit kristal oluşumunu inhibe ederek kalsifikasyon inhibitörü olarak rol oynar (249). Pirofosfat çıkarılan farelerde vasküler kalsifikasyon geliştiği gösterilmiştir (250). Pirofosfat yokluğu vasküler düz kas hücrelerinde farklılaşmayı indüklemekte olup, mekanizması tam olarak bilinmemektedir (251, 252). Diyaliz hastalarında düşük serum pirofosfat düzeyi görülmekte olup, bu düzey her diyaliz seansında biraz daha

azalmaktadır. Pirofosfat plazma düzeyinin; diyaliz modalitesi, nutrisyonel veya inflamatuvar durumdan etkilenmediği gösterilmiştir (253). O'Neill ve ark. kronik böbrek hastalarında pirofosfat ve vasküler kalsifikasyon arasında negatif ilişki göstermişlerdir (254). Hayvan modellerinde günlük peritoneal sodyum pirofosfat alımı ile aortada kalsifikasyon gelişimi önlenebilmiştir (140, 255).

#### **2.2.7.11. Sklerostin**

Sklerostin; bir osteosit spesifik glikoproteindir ve kemik oluşumunun potent bir inhibitörü olarak değerlendirilmektedir (256, 257). B katenin bağımlı sinyal aktivasyonu için gerekli spesifik koreseptörleri inhibe etmektedir (258). Bu yolak, osteoblast aracılı kemik oluşumunda rol almaktadır (259).

Kronik böbrek hastalığı olmayan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda sklerostin düzeyleri ve vasküler kalsifikasyon arasında pozitif ilişki gösterilmişken (260, 261), bazılarında negatif ilişki gösterilmiştir (262, 263). HD hastalarında da sklerostin ilgili çalışmalar çelişkilidir.

#### **2.2.8. Vasküler Kalsifikasyon Görüntüleme Yöntemleri**

Günümüzde gerek arteriyel sertlik gerekse vasküler kalsifikasyonun tanısında non-invaziv görüntüleme yöntemleri altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yukarıda bahsedildiği üzere, vasküler kalsifikasyonun; güvenilir, sensitif ve spesifik bir belirteci yoktur, ancak bazı belirteçler vasküler kalsifikasyon başlangıcı ya da gelişimi ile sadece ilişkili bulunmuştur. Bu belirteçler henüz klinik pratiğe yansımamıştır, çünkü hangisinin arter duvarında kalsiyum-fosfat birikimini tam olarak yansıttığı netlik kazanamamıştır.

Görüntüleme yöntemleri; lateral abdominal radyografi, DEXA, el ve pelvis grafileri, ultrasonografi (Usg) , NDH, ekokardiyografi, elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBCT), multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT)' dir.

### 2.2.8.1.Direk Grafler ve DEXA

Vasküler kalsifikasyonu değerlendirmede kullanılan direk grafi yöntemleri lateral abdominal radyografi, el grafisi ve pelvis grafleridir. Direk grafler, intimal ve medial kalsifikasyon hakkında bilgi sağlayabilir. Medial kalsifikasyon genellikle arter boyunca düz çizgi şeklinde görülmekte iken, intimal kalsifikasyon yamalı ve düzensiz görünmektedir. Direk grafi yöntemleri ucuz, kolay elde edilebilir, hızlı ve güvenilirdir (264).

*Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO 2009) kılavuzu, evre 3-5 kronik böbrek hastalığı için vasküler kalsifikasyonun semikantatif değerlendirmesinde lateral abdominal radyografi, kapak kalsifikasyonunun belirlenmesinde ise ekokardiyografi önermektedir (265).

Arter duvarında kalsiyum-fosfat birikimi sonucu ortaya çıkan abdominal aortik kalsifikasyonun (AAK) saptanması, vasküler kalsifikasyonun basit ama en önemli tanı kriteridir.

AAK için klinik risk faktörleri; genetik faktörler, erkek cinsiyet, yoğun sigara içimi, sedanter yaşam, yüksek yağlı diyet, obezite (temel olarak abdominal obezite), iskemik kalp hastalığı öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM, metabolik sendrom, HT, dislipidemi, düşük dereceli inflamatuvar sendrom, vitamin D eksikliği, hipogonadizm, k vitamini antagonistleri ile tedavi, artmış serum fosfor düzeyini içermektedir (266-268). Genel popülasyonda AAK varlığının; kardiyovasküler olay ve buna bağlı ölümlerin en güçlü prediktörü olabileceği öne sürülmektedir (43, 269-274).

Ciddi AAK, kardiyovasküler hastalıkların (miyokardiyal infarkt, KKY, karotis ateroskleroza, inme, intermitant kladikasyon), aynı zamanda tüm nedenler ve kardiyovasküler mortalitenin prediktörüdür (43, 269-274).

AAK hesaplama yöntemi Kauppila ve ark. tarafından Framingham kalp çalışmasına katılanların subgrubu üzerinde tarif edilmiştir. Bu metod başta 617 hasta üzerinde çalışılmış olup; kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerine prediktif değeri 2500 hastalık bir kohort çalışması olan Framingham çalışmasında güncellenmiştir (269, 275).

AAK; direk lateral abdominal radyograflerde, ilk dört lomber vertebraya ilişik aortik duvarın, ön ve arka duvarındaki kalsifikasyonun uzunluğunun 24 puanlı

skorlama sistemi ile hesaplandığı, semikantitatif bir yöntemle değerlendirilmektedir. Abdominal aortanın ön ve arka duvarındaki kalsifikasyon sekiz segmentte değerlendirilmekte olup kalsifikasyon varlığı her segmentte 0-3 arası puanlanmaktadır (276).

DEXA' nın direk grafi ile karşılaştırıldığında avantajı hızlı oluşu ve düşük radyasyon içermesidir.

Lateral abdominal radyografilerin değerlendirilmesinde karşılaşılan güçlükler; lomber omurların önündeki yetersiz alan, yumuşak çekilen grafler, hareket ve rotasyon nedeni ile görüntü kalitesinin yetersizliğidir. Ciddi obezite, abdominal aortik anevrizma varlığı, ilk dört vertebrada ciddi kırıklar olması durumunda da kalsifikasyon değerlendirilemeyebilir.

#### **2.2.8.2. Multislice Bilgisayarlı Tomografi (MDCT) ve Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi (EBCT)**

MDCT ve EBCT, vasküler kalsifikasyon ve progresyonunu değerlendirmede altın standarttır (264). Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe, vasküler kalsifikasyon oranı artmaktadır. HD' e yeni başlayan hastalarda koroner kalsifikasyon %60, mevcut HD hastalarında ise %80-83 oranında bildirilmiştir (116, 277). Matsuoka ve ark. 104 kronik HD hastasını EBCT ile taradıktan sonra 43 ay takip edip, hastaları koroner kalsiyum skoruna göre iki gruba ayırmışlardır. Beş yıllık toplam sağ kalımı, yüksek kalsiyum skoru olanlarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (120). Ancak EBCT ve MDCT' nin AAK değerlendirmede kullanımı sınırlıdır (278-281). İntimal ve medial kalsifikasyon ayırımı yapamazlar (264). Yüksek radyasyon dozu, maliyet ve elde edilebilirlikleri de kullanımlarını kısıtlamaktadır (93).

#### **2.2.8.3. USG**

Usg; karotis arterler, femoral arterler ve aortadaki kalsifikasyonu değerlendirmek için kullanılabilir. İntimal ve medial kalsifikasyon ayırımı yapılamamakla birlikte kalsifikasyonu tarama ve sonuçlarını tahmin etmede güvenilirdir (264).

#### **2.2.8.4 Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi ile kapaklardaki ve diğer kardiyak yapılardaki kalsifikasyonlar tespit edilebilir. Kolay, noninvazif ve orta derecede pahalı bir metoddur (264). Kardiyak kapakların kalsifikasyonun prevalansı, diyaliz hastalarında genel popülasyona göre 4-5 kat daha fazladır (154). Yukarıda da bahsedildiği gibi KDIGO 2009 kılavuzu, Evre 3-5 kronik böbrek hastalarında kapak kalsifikasyonunu belirlemek için ekokardiyografi önermektedir (265).

#### **2.2.8.5. Nabız Dalga Hızı**

Arteriyel sertlik; yaş, HT, DM gibi pekçok faktöre bağlı olarak arter duvarının viskoelastik özelliğinin kaybolması, arteriyel kompliyansın azalmasıdır. Arterler sertleşmeye başladıkça genişlemekte ve duvarları hipertrofiye olmaktadır. Sistolik arter basıncındaki artış, diyastolik arter basıncında düşüş sonucunda nabız basıncında genişleme olmaktadır. Bu üç değişiklik genel popülasyonda da kardiyovasküler morbidite ve mortalite için major belirleyiciler olarak bilinmektedir (36). HD hastalarında vasküler kalsifikasyon varlığında geniş arterlerde damarsal sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir (282). Artmış arteriyel sertliğin ve vasküler kalsifikasyonun; hem genel popülasyon, hem de KBH' da kardiyovasküler mortalite için ana belirleyicilerden olduğu öne sürülmektedir (283, 284).

Karotis-femoral nabız dalga hızı (kf-NDH), arteriyel sertliği ölçmede altın standart olarak kullanılmaktadır (285). Aortik NDH ile ölçülen arteriyel sertliğin SDBH' da kardiyovasküler mortalite için bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğuna dair veri bulunmaktadır (286).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde SDBH nedeni ile en az üç aydan beri kronik HD tedavisi uygulanan 90 erişkin hasta, çalışma kapsamında değerlendirildi. Yazılı onam vermeyen, 18 yaşından küçük olan, aktif enfeksiyonu veya inflamatuvar hastalığı olan, aktif malignitesi olan ve genel durumu kötü olan 11 hasta dışlandıktan sonra kalan 79 hastanın yazılı onamları alınarak çalışmaya devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, toplam diyaliz süresi, diyaliz sıklığı, transplantasyon öyküsü, diyaliz giriş yolu, primer böbrek hastalığı, eşlik eden hastalıklar (DM, HT, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, KKY, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı), sigara öyküsü, paratiroidectomi öyküsü, vasküler giriş yolu ve hemodiyaliz çıkış vücut ağırlığı kayıt edildi. Ayrıca hastaların 1 yıl boyunca sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları, kullandığı ilaçlar (antihipertansifler, eritropoetin stimule edici ajan, IV demir, antilipidemik, aspirin, varfarin, aktif D vitamini, sinaklaset, kalsiyum içeren ve içermeyen fosfor bağlayıcı) hasta anamnezlerinden ve dosya bilgilerinden kaydedildi. Periton diyalizi öyküsü olan hastaların periton diyalizinde kaldıkları süre; transplantasyon öyküsü olan hastaların uygulanmışsa transplantasyon öncesi diyaliz süreleri de devam eden diyaliz tedavi sürelerine eklenerek toplam diyaliz süreleri hesaplandı.

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun onamı (Tarih: 23 Şubat 2015 ve Karar No: 03-111-15) alınarak başlandı; Fetuin-A ve FGF-23 çalışma kitleri için, Ankara Tıplılar Vakfı destek sağladı.

#### 3.1. Biyokimyasal Ölçümler

Hemodiyaliz hastalarının rutin izleminde; aylık, üç ve altı ayda bir biyokimyasal tetkikler yapılmaktadır. Bu nedenle tüm hastaların her ay HD seans öncesi ve sonrası BUN, kreatinin, sodyum, potasyum; HD seans öncesi kalsiyum, fosfor, albümin, alanin aminotransferaz, hemogram; 3 ayda bir PTH, ferritin, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), CRP, Alp; 6 ayda bir ise lipid parametreleri (HDL,

LDL, Tg) düzenli olarak ölçülmektedir. Biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri hafta ortası diyaliz seansının öncesinde alınmakta ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmaktadır.

Hastalardan rutin tetkikler için kanlar alınırken, FGF-23 ve Fetuin-A için de yaklaşık 10cc kan örneği alındı. Alınan kanlar prospektüslerine uygun şekilde santrifüj edilip -80 °C' de saklandı. Hastaların Mayıs 2014-Nisan 2015 arası 12 aylık laboratuvar değerleri, kan basınçları ve kullandıkları ilaçlar dosyalarından kaydedildi.

### **3.1.1. Serum Fetuin-A Düzeyi Ölçümü**

Serum örneklerinden Fetuin-A düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak 'BioVendor Research and Diagnostic Products' (Brno, Czech Republic) üretici kullanma kılavuzu bilgilerine göre enzim-linked immunosorbent testi (ELISA) yöntemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ölçüldü. Serum örnekleri 1000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra -80 °C' de saklandı. Ölçümleme öncesinde serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. Fetuin-A için referans aralık 0-100 ng/mL olarak belirlendi. Kit test sensitivitesi 0,104 ng/ml, intra-assay değişkenlik: %2,9, interassay değişkenlik: %4,7 idi.

### **3.1.2. Serum FGF-23 Düzeyi Ölçümü**

Serum örneklerinden FGF-23 düzeyleri; 96-well mikrotabakaları kullanılarak Human FGF-23 ELISA kit (Millipore Corp, ABD) ile üretici kullanma kılavuzu bilgilerine göre ölçüldü. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dk santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar -80 °C' de saklandı. Ölçümleme öncesi serum örnekleri oda ısısında bir gün bekletildi ve sırasıyla uygulanan işlemler ile çalışıldı. FGF-23 için referans aralık 3,5-2433 olarak belirlendi. Kit test sensitivitesi 3,5ng/ml, intra-assay değişkenlik: %7,2, inter-assay değişkenlik: %5,3 idi.

### 3.2. Vasküler Kalsifikasyon Skorunun Hesaplanması

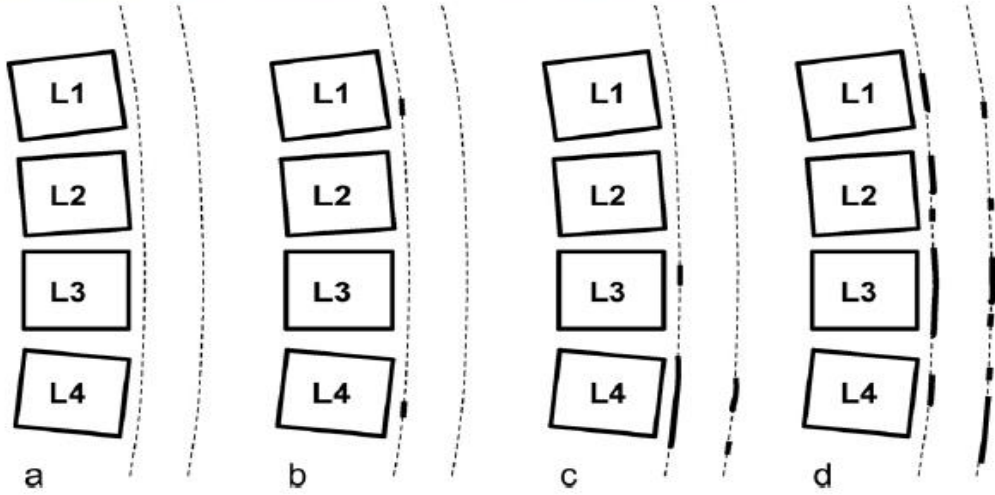
KDIGO 2009 kılavuzu, Evre 3-5 KBH' da, vasküler kalsifikasyonun semikantatif değerlendirilmesinde lateral abdominal radyografiyi önermektedir (265).

Çalışma hastalarının 2015 yılında çekilmiş olan lateral abdominal radyografileri, vasküler kalsifikasyon varlığı ve skorunun hesaplanması amacı ile değerlendirmeye alındı. Grafiler, iki ayrı kişi tarafından Kouppila yöntemine göre değerlendirilerek skorlandı (139).

Bu değerlendirmede; ilk dört lomber vertebraya göre aort, vertebra aralarına çizgi çekilerek dört segmente ayrılır. Her segment, aort ön ve arka duvarındaki kalsifikasyon varlığına göre 3 puan üzerinden skorlanır. Kalsifikasyon yok ise 0; aortik duvarın 1/3 ünden azında kalsifikasyon var ise 1; aortik duvarın 1/3 ila 2/3 ü arasında kalsifikasyon var ise 2; aortik duvarın 2/3 ünden fazlasında kalsifikasyon var ise 3 olarak skorlanır. Toplam skor 24' dür. Örnek hesaplama Şekil 3. 1 ve Şekil 3. 2 ' de verilmiştir.

| Seviye | Etkilenen segment | Skorlar         |                | Toplam skor      |
|--------|-------------------|-----------------|----------------|------------------|
|        |                   | Posterior duvar | Anterior duvar | Antero-postreior |
| L1     | 1                 | 1               | 0              | 1                |
| L2     | 1                 | 2               | 1              | 3                |
| L3     | 1                 | 3               | 2              | 5                |
| L4     | 1                 | 3               | 3              | 6                |
| Toplam | 4                 | 9               | 6              | 15               |

**Şekil 3. 1** Abdominal aortik kalsifikasyon skora



**Şekil 3. 2** Kauppila semikantitatif skoru: a- AAK yok, b- hafif AAK, c- orta AAK, d- ciddi AAK. (Szulc (93)' den alınmıştır)

### 3.3. Geriatrik Nutrsiyonel Risk İndeksinin Hesaplanması

Hastaların beslenme durumları GNRI' ni belirleyen;  $GNRI = [1,489 \times \text{alb (g/dL)}] + [41,7 \times \text{vücut ağırlığı/ideal kilo}]$  formülüne göre hesaplanarak değerlendirildi. Hesaplama hastaların kuru ağırlıkları, son üç ayın serum albumin değeri ortalamaları kullanıldı. Hastaların ideal kiloları; boy ve 22 olarak kabul edilen vücut kitle indekslerinden hesaplandı. Formülde bulunan vücut ağırlığı/ideal kilo oranı, hastaların vücut ağırlıkları ideal kilolarından fazla olduğu zaman 1 olarak sabitlendi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi' nde, en az 3 aydan beri kronik HD tedavisi uygulanan 79 hasta alındı.

Hastaların 37' si kadın (%46,8), 43'ü erkek (%53,2) olup; yaş ortalamaları  $55,25 \pm 15,14$  idi. Hastaların toplam diyaliz süreleri ort.  $75,8 \pm 63,7$  (8-276) ay idi. 11 hastaya (%13,9) haftada iki seans, 68 hastaya (%86,1) haftada üç seans HD tedavisi uygulanıyordu. Damar yoluna ulaşım, 74 hastada (%93,7) arteriyovenöz fistül, 5 hastada (%6,3) kalıcı kateter yolu ile idi.

Hastaların SDBH' ya yol açan primer böbrek hastalıkları; 14 hastada (%17,7) diyabetik nefropati, 27 hastada (%34,2) hipertansif nefropati, 7 hastada (%8,9) kronik glomerülonefrit, 2 hastada (%2,5) amiloidoz, 6 hastada (%7,6) kronik pyelonferit, 2 hastada (%2,5) polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada (%1,3) nefrolitiazis, 1 hastada (%1,3) ANCA-ilişkili vaskülit, 3 hastada (%3,8) diğer hastalıklar idi. 16 hastanın (%20,3) ise primer böbrek hastalığı bilinmiyordu.

Hastaların 20' sinde (%25,3) DM, 69' unda (%87,3) HT, 15' inde (%19) hiperlipidemi (HL), 26' sinda (%32,9) ASKH, 6' sinda (%7,6) SVO, 8' inde (%10,1) KKY, 6' sinda (%7,6) PAH mevcut idi. 5 hasta (%6,3) paratiroidektomili olup, 54 hasta (%67,9) en az bir antihipertansif kullanmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1' de, kullandığı ilaçlar Tablo 4.2' de verilmiştir.

**Tablo 4. 1** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| <b>Yaş (mean)</b>                 | 55,25± 15,14 |
| <b>Cinsiyet (n/%)</b>             |              |
| Kadın                             | 37/ 46,8     |
| Erkek                             | 42/ 53,2     |
| <b>Toplam diyaliz süresi (ay)</b> |              |
| Median                            | 57,0 (8-276) |
| Mean                              | 75,8± 63,7   |
| <b>Diyaliz sıklığı (n/%)</b>      |              |
| Haftada iki                       | 11/ 13,9     |
| Haftada üç                        | 68/ 86,1     |
| <b>Diyaliz giriş yolu (n/%)</b>   |              |
| Avf                               | 74/ 93,7     |
| Kateter                           | 5/ 6,3       |
| <b>İdrar çıkışı (n/%)</b>         |              |
| Var                               | 27/ 34,2     |
| Yok                               | 52/ 65,8     |
| <b>Primer böbrek hast. (n/%)</b>  |              |
| DM                                | 14/ 17,7     |
| HT                                | 27/ 34,2     |
| Kronik glomerülonefrit            | 7/ 8,9       |
| Amiloidoz                         | 2/ 2,5       |
| Kronik pyelonefrit                | 6/ 7,6       |
| Polikistik böbrek hastalığı       | 2/ 2,5       |
| Nefrolitiazis                     | 1/ 1,3       |
| Anca ilişkili vaskülit            | 1/ 1,3       |
| Diğer                             | 3/ 3,8       |
| Bilinmiyor                        | 16/ 20,3     |
| <b>Sigara (n/%)</b>               |              |
| İçmemiş                           | 53/ 67,1     |
| Bırakmış                          | 19/ 24,1     |

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| İçiyor                        | 7/ 8,9   |
| <b>DM (n/%)</b>               | 20/ 25,3 |
| <b>HL (n/%)</b>               | 15/ 19   |
| <b>HT (n/%)</b>               | 69/ 87,3 |
| <b>ASKH (n/%)</b>             | 26/ 32,9 |
| <b>SVO (n/%)</b>              | 6/ 7,6   |
| <b>KKY (n/%)</b>              | 8/ 10,1  |
| <b>PAH (n/%)</b>              | 6/ 7,6   |
| <b>Paratiroidektomi (n/%)</b> | 5/ 6,3   |

**Tablo 4. 2** Hastaların kullandığı ilaçlar

| <b>Kullanılan antihipertansif sayısı (n/%)</b> |          |
|--|----------|
| 0  | 5/ 32,1  |
| 1  | 24/ 30,8 |
| 2  | 20/ 25,6 |
| 3  | 9/ 11,5  |
| <b>İlaçlar (n/%)</b>                           |          |
| Aspirin  | 33/ 42,9 |
| Antilipidemik                                  | 11/ 14,3 |
| Aktif d vitamini                               | 47/ 59,5 |
| Sinakalset                                     | 16/ 20,3 |
| Iv demir                                       | 75/ 94,9 |
| ESA  | 68/ 86,1 |
| Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı               | 66/ 85,7 |
| Sevalemer                                      | 63/ 79,7 |
| Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı +sevalemer    | 53/ 67,1 |

Hastaların yıllık ortalama (mayıs2014- nisan 2015) kan basıncı ve laboratuvar değerleri; ayrıca Fetuin-A ve FGF-23 kan örneklerinin alındığı 12. Ay (nisan 2015) laboratuvar değerleri Tablo 4.3' de özetlenmiştir.

**Tablo 4. 3** Yıllık ortalama ve 12.ay laboratuvar değerleri

|                            | <b>Yıllık ort.</b> | <b>12.ay</b>  |
|----------------------------|--------------------|---------------|
| Giriş sistolik KB (mm/Hg)  | 123,72±15,98       | 120±17,4      |
| Giriş diastolik KB (mm/Hg) | 72,66±8,35         | 71,1±9,9      |
| Çıkış sistolik KB (mm/Hg)  | 112,77±15,57       | 110,8±20,33   |
| Çıkış diastolik KB (mm/Hg) | 68,3±10,70         | 66±10,5       |
| Bun giriş (mg/dL)          | 61,82±12,93        | 63,20±13,91   |
| Bun çıkış (mg/dL)          | 15,06±5,39         | 14,22±5,95    |
| Kre giriş (mg/dL)          | 3,02±1,03          | 9,08±2,18     |
| Kre çıkış (mg/dL)          | 2,8±1              | 2,93±1,09     |
| Na giriş (mEq/L)           | 137,83±11,51       | 136±2,33      |
| Na çıkış (mEq/L)           | 137±3,8            | 137±2,3       |
| K giriş (mEq/L)            | 5,13±0,58          | 4,97±0,69     |
| K çıkış (mEq/L)            | 3,42±0,30          | 3,32±0,43     |
| Ca düzeltilmiş (mg/dL)     | 8,78±0,522         | 8,9±0,65      |
| Albumin (g/dL)             | 4±0,39             | 4±0,50        |
| P (mg/dl) (mg/dL)          | 5,23±1             | 5,3±1,4       |
| CaxP                       | 45,78±9,46         | 47,7±13,3     |
| Glukoz (mg/dL)             | 103,5±36,35        | 105,17±64,5   |
| Alt (U/L)                  | 12,89±5,37         | 12,08±4,8     |
| Alp (U/L)                  | 125,90±99,8        | 131,49±119,41 |
| Ürik asit (mg/dL)          | 25,72±10,93        | 5,54±0,83     |
| Kt/v                       | 1,82±0,38          | 1,87±0,55     |
| Hb (g/dL)                  | 10,9±1,09          | 10,96±1,28    |
| Htc (%)                    | 33,4±3,58          | 33,48±3,88    |

|                                 |           |               |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)   | 7,23±1,62 | 7,04±1,94     |
| Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L) | 221±112   | 214,55±78,50  |
| MCV (fL)                        | 89,3±11,5 | 87,30±11,29   |
| HDL (mg/dL)                     | 38,4±10,8 | 39,83±11,35   |
| LDL (mg/dL)                     | 83,9±26,7 | 85,51±30,36   |
| CRP (mg/L)                      | 12,8±14,1 | 12,27±15,74   |
| Bikarbonat (mmol/L)             | 19,2±1,33 | 19,29±1,52    |
| PTH (pg/mL)                     | 463±386   | 473,76±518,80 |
| Ferritin (ng/mL )               | 460±240   | 454,16±267,50 |

Çalışmaya dahil edilen hastaların FGF-23, Fetuin-A, AAK skoru, GNRI sonuçları toplu şekilde Tablo 4.4' de verilmiştir.

**Tablo 4. 4** FGF-23, Fetuin-A, AAK skoru, GNRI sonuçları

|                                     |                 |
|-------------------------------------|-----------------|
| Fetuin-A (ng/ml)                    | 37,9±13,65      |
| FGF-23 (pg/ml)                      | 597,53±907,92   |
| GNRI                                | 100,56±5,85     |
| Lomber abdominal grafisi olan (n/%) | 74/ 93,6        |
| AAK skoru (n/%)                     | Mean: 7,45±8,41 |
| 0                                   | 35(47,29)       |
| 1-5                                 | 5(6,75)         |
| 6-12                                | 9(12,16)        |
| ≥13                                 | 25(33,78)       |

Hastaların nutrisyonel durumlarının değerlendirilmesinde; GNRI ort. 100,56±5,85 olarak hesaplandı. GNRI sınır değeri 92 olarak alındığında 79 hastanın sadece 3'ünde (%3,8) malnutrisyon saptandı.

Tek değişkenli analizde GNRI bağımsız değişkenleri belirlendi. Pozitif ilişkili olduğu parametreler; Bun giriş (p:0,003, r:0,335), s.albumin (p:0,000, r:0,724), total protein (p:0,015 r:0,273), PTH (p:0,008, r:0,295), ferritin (p:0,031, r: 0,243), serum demiri (p:0,002, r:0,346), SDBK (p:0,019, r:0,262) iken; negatif ilişkili olduğu parametre CRP (p:0,018, r:-0,266) olarak bulundu. GNRI ile FGF-23 (p:0,347, r:-0,107), Fetuin-A (p:0,40, r:0,094), AAK skoru (p:0,894, p:-0,016) arasında ilişki saptanmadı. Kreatinin giriş ve ıkış, Na giriş ve ıkış, K giriş ve ıkış, Ca düzelti miş, P, CaxP, glukoz, Alt, Alp, rik asit, Kt/v, Hb, Htc, lökosit, trombosit, Mcv, total kolesterol, LDL, HDL, Tg, bikarbonat arasında da anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmedi. GNRI' nin bağımsız değişkenleri Tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4. 5** GNRI' nin bağımsız değişkenleri

| <b>GNRI (spermans rho)</b> | <b>p</b> | <b>r</b> |
|----------------------------|----------|----------|
| Bun giriş                  | 0,003    | 0,335    |
| Albumin                    | 0,000    | 0,724    |
| Total protein              | 0,015    | 0,273    |
| CRP                        | 0,018    | -0,266   |
| PTH                        | 0,008    | 0,295    |
| Ferritin                   | 0,031    | 0,243    |
| Serum demiri               | 0,002    | 0,346    |
| SDBK                       | 0,019    | 0,262    |

Çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldığında ise GNRI bağımsız değişkenleri; Bun giriş, CRP, ferritin olarak belirlendi.  $\beta$  katsayıları ve p değerleri ile birlikte Tablo 4.6 da verilmiştir.

**Tablo 4. 6** GNRI çok değişkenli lineer regresyon analizi

| <b>GNRI</b> | <b><math>\beta</math></b> | <b>p değeri</b> |
|-------------|---------------------------|-----------------|
| Bun giriş   | 0,112                     | 0,008           |
| CRP         | -0,123                    | 0,001           |
| Ferritin    | 0,008                     | 0,001           |

Çalışmaya dahil edilen 79 hastanın 3' ünün (%3,7) lateral abdominal radyografilerine ulaşılamadı. İki hastanın (%2,53) ise abdominal aort grefti olduğu için AAK skoru hesaplanamadı.

Yetmiş dört hastanın lateral abdominal radyografileri değerlendirildiğinde; 39 (%49,3) hastada vasküler kalsifikasyon saptanırken, 35 (%44,3) hastada saptanmadı. Vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastaların verileri karşılaştırdı.

İki grup arasında yaş (p:0,000), DM (p:0,004), antihipertansif ilaç sayısı (p:0,038), VKİ (p:0,021), çıkış sistolik KB (p:0,015), glukoz (p:0,001), lökosit (p:0,030), CRP (p:0,009) anlamlı farklılık gösterdi. Fetuin-A (p:0,555), FGF-23 (p:0,208) ve GNRI (p:0,677) gruplar arasında farklılık göstermedi. Vasküler kalsifikasyon olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında anlamlı fark olan parametreler Tablo 4.7' de özetlendi. İki grup arasında cinsiyet, yaş, toplam diyaliz süresi, diyaliz sıklığı, HT, ASKH, PAH, sigara, Ca içeren P bağlayıcı, Ca içeren P bağlayıcı+sevalemer, aktif D vitamini kullanımı, Ca düzeltilmiş, albumin, CaxP, Alp, total kolesterol, HDL, LDL, Tg, PTH anlamlı farklılık göstermedi.

**Tablo 4. 7** Vasküler kalsifikasyon olan ve olmayan grupların karşılaştırmasında anlamlı fark olan parametreler

|                                   | <b>Vasküler kalsifikasyon olmayan (n:35)</b> | <b>Vasküler kalsifikasyonu olan (n:39)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------|--|--|----------|
| VKİ                               | 23,2 (16,7-42,4)                             | 26,9 (17,3-41,09)                          | 0,021    |
| Çıkış sist. KB                    | 108,65±14,9                                  | 117,04±14,15                               | 0,015    |
| Glukoz                            | 84 (62-227)                                  | 104 (60-223)                               | 0,001    |
| Lökosit                           | 6,63 (4,37-12,7)                             | 7,37 (5,61-11,3)                           | 0,030    |
| CRP                               | 6,35(1-50,5)                                 | 9,37 (1-68,7)                              | 0,009    |
| Yaş                               | 45,5±14,09                                   | 62,1±11,2                                  | 0,000    |
| DM (n/ %)                         | 4 (% 11,4)                                   | 16 (% 88,6)                                | 0,004    |
| Kullanılan antihipertansif sayısı |  |  | 0,038    |

Yaş faktörü dışlandığında yapılan lojistik regresyon analizinde vasküler kalsifikasyonun bağımsız değişkenleri; çıkış sistolik KB, CRP ve DM olarak saptandı. Yaş dahil edildiğinde ise sadece yaş olarak saptandı. P değerleri ve odds ratio ları tablo 4.8 ve tablo 4.9' da verilmiştir.

**Tablo 4. 8** Vasküler kalsifikasyon lojistik regresyon analizi

|                        | <b><math>\beta</math></b> | <b>p</b> | <b>Odds ratio –CI</b> |
|------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|
| Çıkış ort. sistolik KB | 0,045                     | 0,021    | 1,046(1,007-1,087)    |
| CRP ort.               | 0,050                     | 0,036    | 1,051(1,003-1,101)    |
| DM                     | 1,86                      | 0,012    | 6,4(1,49-27,8)        |

**Tablo 4. 9** Yaş dahil edildiğinde yapılan vasküler kalsifikasyon lojistik regresyon analizi

|     | <b><math>\beta</math></b> | <b>p</b> | <b>Odds ratio</b>  |
|-----|---------------------------|----------|--------------------|
| Yaş | 0,1                       | 0,000    | 1,105(1,051-1,162) |

Hastalar AAK skoruna göre değerlendirildiğinde 35 hastada (%44,3) vasküler kalsifikasyon saptanmadı. AAK skoru 5 hastada 1-5 (%6,3) hafif, 9 hastada (%11,4) orta, 25 hastada (%31,6) ciddi kalsifikasyon saptandı. 5 hastanın (%6,3) lateral abdominal radyografisi değerlendirilemedi.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Malnutrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, SDBH' da önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. İlk kez Begström ve ark. inflamasyonun göstergesi olan CRP' nin, SDBH' da sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (66). Stevinkel ve arkadaşları; SDBH' da artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile sıklıkla birlikte görülen malnutrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimini MIA sendromu olarak tanımlamışlardır (41).

Yapılan birçok çalışmada KBH' da nutrisyonel durum ile ilgili bozukluklar; üremik malnutrisyon (3, 4), üremik kaşeksi (5-8), protein-enerji malnutrisyonu (9, 10), malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu (11-13) veya malnutriyon-inflamasyon kompleksi (14, 15) olarak tanımlanmıştır. 2008 yılında *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) uzmanlar paneli raporunda, bu durum için protein enerji kaybı (protein enerji wasting, PEW) terimi önerilmiştir. PEW, vücut protein ve enerji depolarının azalması durumudur (16).

Kronik HD tedavisi uygulanan hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmede serum albümin düzeyi ve VKI yaygın olarak kullanılmakta olup; bu hastalarda hipoalbuminemi ve azalmış VKI' nin, kardiyovasküler olay morbidite ve mortalite riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28-33).

Son yıllarda kronik HD hastalarının nutrisyonel durumu değerlendirmede s.albümin ve VKI komponentlerinden hesaplanan GNRI, basit ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez Bouillanne ve ark. GNRI' ni, 65 yaş üstü ve GFR>15 ml/dk olan hospitalize hastaların morbidite mortalite riskini belirlemek için kullanmıştır (2). SDBH' da yapılan çalışmalarda, hastaların nutrisyonel durumunu belirlemede GNRI için farklı cut-off değerleri belirlenmiştir. Hemodiyaliz hastalarında bu yöntemi ilk kez uygulayan ve güvenilir olduğunu gösteren Yamada ve arkadaşları; GNRI' nin <91,2 olmasını malnutrisyon olarak kabul etmişlerdir (20). Daha sonra HD hastalarında Kobayashi ve arkadaşları; GNRI < 90 (287); Panichi ve arkadaşları; GNRI <92 (27) değerlerini malnutrisyon ve mortalite riskini belirlemede sınır değer olarak kabul etmişlerdir.

Biz de hastalarımızda GNRI <92 olmasını malnutrisyon durumu olarak kabul ettik ve 79 hastanın 3' ünde (%3,8) malnutrisyon saptadık. Hastalarımızın GNRI ortalaması  $100,56 \pm 5,85$  olup, en yüksek değer 111,19 ve en düşük değer 75,59 idi. Malnutrisyonu olan 3 hastamızın GNRI ortalaması ise 80 idi.

Çalışmamızda hastalarımızın nutrisyonel durumunu gösteren GNRI'nin BUN, total protein, s.albumin, PTH, serum demiri, SDBK, ferritin ile pozitif ilişkili; CRP ile negatif ilişkili olduğunu bulduk. GNRI' nin bağımsız değişkenlerinin ise BUN, CRP ve ferritin olduğunu saptadık.

Tsai ve ark. yaşlı HD hastalarında (n:104) düşük GNRI' nin; yüksek CRP, düşük s.albumin düzeyi ve azalmış VKI ile birlikte olduğunu göstermiştir (288). Panichi ve ark. 753 HD hastasında düşük GNRI düzeylerini; düşük VKI, hipoalbuminemi ve düşük nPCR ile anlamlı olarak ilişkili bulmuştur (27). Kang ve ark. periton diyalizi hastalarında (n:486) GNRI ile s.albumin, kre, kol çevresi, yağ kitle indeksi ve VKI arasında anlamlı pozitif ilişki saptamıştır (289). Park ve ark. HD hastalarını (n:120) GNRI değerine göre <90 ve  $\geq 90$  olanlar olarak iki gruba ayırmış; GNRI<90 olan hastaların vücut ağırlığı, VKI, s.albumin, serum demiri ve SDBK' ni anlamlı düşük olarak bulmuşlardır (26). Kobayashi ve ark. HD hastalarında (n:490) yaptıkları çalışmada; GNRI< 90 olan hastaların mortalite riskinin arttığını; bu hastaların ileri yaşta, daha uzun diyaliz süresi ve daha yüksek CRP değerlerine sahip olduğunu; vücut ağırlığı, VKI, s.albumin, BUN ve kreatinin değerlerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (287).

Bizde çalışmamızda hastalarımızın nutrisyonel durumunu gösteren GNRI ortalaması  $100,56 \pm 5,85$  (GNRI>92) olmasına rağmen; literatür ile uyumlu olarak GNRI' nin CRP ile negatif, albumin ile pozitif ilişkisini saptadık. Ayrıca inflamasyonun en önemli belirteçlerinden olan CRP değerinin, GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunu gösterdik. Hastalarımızda malnutrisyon olarak kabul ettiğimiz, GNRI<92 olan hasta sayısı az olduğundan (3 hasta) iki grup arasında karşılaştırma yapamadık.

Biz bu çalışmamızda ayrıca nutrisyonel durum ile vasküler kalsifikasyon belirteçleri olan FGF-23 ile Fetuin-A arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Mızıurı ve ark. HD hastalarında yaptıkları çalışmada (n:332) düşük FGF-23 düzeylerinin HD hastalarında malnutrisyonu gösterebileceğini öne sürmüştü; en düşük FGF-23 çeyreğindeki hastaların kre, P, Ca, CaxP, PTH düzeyleri ve nutrisyonel durumu gösteren VKI, nPNA, nPCR, GNRI, s.albumin düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada FGF-23 düzeyinin bağımsız değişkenleri yaş, GNRI, P, Ca, PTH, aktif D vitamini dozu olarak saptanmıştır (23).

Pek çok çalışmada kronik HD hastalarında; Fetuin-A düzeylerinin albumin ile pozitif, PEW ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiş olup; Fetuin-A ile nutrisyonel durum arasında yakın ilişki olabileceği öne sürülmüştür (206, 290, 291).

Biz çalışmamızda GNRI ile FGF-23 ve Fetuin-A düzeyleri arasında ilişki saptamadık. GNRI' ne göre malnutrisyon saptadığımız hasta sayısı az olduğundan (n:3,% 3,8) malnutrisyonu olan ve olmayan hastalarımızın Fetuin-A ve FGF-23 düzeyleri karşılaştırılmadı.

KBH' da en önemli morbidite ve mortalite nedeni, akselere ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler olaylardır (34, 35). HD hastalarında kardiyovasküler olaylara bağlı yıllık mortalite oranı, normal popülasyona göre 10-20 kat artmıştır (36). Yapılan çalışmalarda üremik hastalarda malnutrisyon ve inflamasyon arasında ilişki olduğu, her ikisinin de aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. İnflamasyon, özellikle malnutrisyonu olan hastalarda yaygın olup (13, 37); hem malnutrisyon (38) hem de inflamasyon (39, 40) HD hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Stevinkel ve arkadaşları; SDBH' daki bu durumu inflamasyona bağlı artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile birlikte görülen malnutrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiye bağlamış ve MİA sendromu olarak tanımlamıştır (41).

KBH' da vasküler kalsifikasyon riski artmış olup, kronik böbrek yetmezliğinin progresyonu ile sıklığı artmakta ve SDBH' da pik yapmaktadır. Günümüzde önemli bir kardiyovasküler olay risk belirteci olarak kabul edilen vasküler kalsifikasyon varlığı; KBH' da akselere ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar (42, 43). KDIGO kılavuzu; bilinen vasküler/ valvuler kalsifikasyonu olan evre 3-5D kronik böbrek hastasının yüksek kardiyovasküler riskli olduğunu kabul etmekte ve hastaların lateral abdominal radyografi ve ekokardiyografi ile taranmasını önermektedir (44).

Kronik HD hastalarında lateral abdominal radyografi ile saptanan vasküler kalsifikasyon sıklığını Honkanen ve ark. CORD çalışmasında %81 (n:755/933) (292), Lee ve ark. ise %71 (n:166/227) oranında bulmuştur (293). Bizim çalışmamızda lateral abdominal radyografisi değerlendirilen 74 hastanın %52,7'sinde (n:39) vasküler kalsifikasyon saptadık, %47,3'ünde (n:35) ise vasküler kalsifikasyon saptamadık.

47 Avrupa ülkesini içeren, 933 HD hastasının değerlendirildiği CORD çalışmasında; kardiyovasküler olay öyküsü, ileri yaş ve diyaliz süresi vasküler kalsifikasyonun bağımsız değişkenleri olarak bulunmuştur (292). Yapılan çalışmalarda kronik HD hastalarında ileri yaş ve diyaliz süresinin vasküler kalsifikasyon risk faktörü olduğu gösterilmiştir (87, 104, 110, 294). Lee ve ark. 227 HD hastasında lateral abdominal radyografi ile vasküler kalsifikasyon varlığını değerlendirmiş; AAK skoru  $\geq 13$  olan hastaların daha ileri yaş grubunda ve daha yüksek VKI, Ca, CaxP, CRP, FGF-23 düzeyine sahip olduğunu göstermiş ve AAK' un bağımsız belirleyicileri olarak HT, CRP, FGF-23 ve sklerostini saptamıştır (293). Öte yandan Pencak ve ark. 104 HD hastasında ileri yaşı AAK için bağımsız risk faktörü olarak saptamışlar ancak FGF-23 ve Fetuin-A düzeyleri ile ilişkilendirememişlerdir (294).

Biz çalışmamızda; hastalarımızı vasküler kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırdık. İki grubun karşılaştırılmasında yaş, DM varlığı, antihipertansif kullanım sayısı, VKI, diyaliz çıkış sistolik KB, kan şekeri, lökosit, CRP arasında anlamlı fark saptadık. Özetle vasküler kalsifikasyon saptadığımız grupta daha yaşlı ve daha fazla DM' u olan hasta vardı. Bu gruptaki hastaların diyaliz çıkış sistolik kan basınçları daha yüksek olup, daha fazla sayıda antihipertansif kullanmaktaydılar. Ayrıca daha yüksek kan şekeri, lökosit ve CRP düzeyi olduğunu saptadık. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, vasküler kalsifikasyon bağımsız belirteçlerinin; ileri yaş, kan basıncı, DM varlığı ve CRP olduğu gösterildi.

Çalışma hastalarımızın ortalama GNRI değeri 100,56 (GNRI >92) olması nedeni ile normal nutrisyonel durumda oldukları kabul edildi. Literatürde SDBH' da MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponentinin birlikte olabileceği öne sürülmüş (12) olduğundan; hastalarımızda malnutrisyon olmamasına rağmen, vasküler kalsifikasyon varlığının normal nutrisyonel durum ile ilişkisini

değerlendirdik. Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarımızın GNRI değer ort. 101,2 ve vasküler kalsifikasyon olmayan hastalarımızın GNRI değer ort.102,7 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadık (p:0,67).

Kronik HD tedavisi uygulanan hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmede VKI ve serum albümin düzeyi de yaygın olarak kullanıldığından; vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarımızın VKI ve serum albumin değerlerini karşılaştırdık. Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarımızın ort. VKİ değeri 26,9 iken; vasküler kalsifikasyon olmayan hastalarımızın ort. VKI değeri 23,2 olup aralarında anlamlı fark saptadık (p:0,021).

Literatürde vasküler kalsifikasyon ve VKİ ilişkisine bakıldığında Lee ve arkadaşları da (295) AAK skoru  $\geq 13$  olan kronik HD hastalarının daha yüksek VKİ' ne sahip olduğunu göstermiştir. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde gösterildiği gibi; nutrisyonel durumu normal olan kronik HD hastalarında artmış VKİ ve vasküler kalsifikasyon arasında pozitif bir ilişki olduğu dikkate alındığında, hastanın obeziteye eğilimi veya obez olmasının vasküler kalsifikasyon riskini arttırabileceği kanısına vardık.

Vasküler kalsifikasyonu olan hastalarımızın ort. s.albumin düzeyi 4,05 ve vasküler kalsifikasyon olmayan hastalarımızın ort. s.albumin düzeyi 4,04 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,51).

Kronik HD hastalarının morbidite ve mortalitesinde malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz birlikteliğinin önemli olduğu bilinmekte ve bu hastalarda inflamasyonu gösteren CRP' nin sağkalımın önemli bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Biz de çalışmamızda hastalarımızda belirgin bir inflamasyon ve enfeksiyon odağı saptanmamasına rağmen normal nutrisyonel durumlarının, CRP ve vasküler kalsifikasyon ile ilişkisini değerlendirdik. Vasküler kalsifikasyon olmayan hastalarımızda ort. CRP 6,35 iken; vasküler kalsifikasyon olan hastalarımızda ort. CRP 9,37 idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.009). Çalışmamızda ayrıca CRP' nin nutrisyonel durumu gösteren GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunu gösterdik (p: 0.001).

Literatürde yapılan çalışmalarda kronik HD hastalarında genel olarak düşük GNRI' nin yüksek CRP, düşük albumin düzeyi ve azalmış VKI ile birlikte olduğu gösterilmiş ( 27,285, 286) ancak hastalarda vasküler kalsifikasyon varlığı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Kobayashi ve ark. GNRI<90 olan kronik HD hastalarında mortalite riskinin arttığını; bu hastaların ileri yaş grubunda, daha uzun diyaliz süresi ve yüksek CRP değerlerine sahip olduğunu göstermiş (287) ancak vasküler kalsifikasyon varlığı araştırılmamıştır. Lee ve ark.227 HD hastasında yaptıkları çalışmada; AAK skoru  $\geq 13$  olan hastaların ileri yaş grubunda ve artmış VKI, daha yüksek CRP, Ca, CaxP, FGF-23 düzeylerine sahip olduğunu ve CRP' nin AAK' un bağımsız belirleyicilerinden biri olduğunu göstermişlerdir (293).

Biz de çalışmamızda, belirgin bir inflamasyon ve enfeksiyon odağı olmayan ve nutrisyonel durumu iyi olan hastalarımızın CRP düzeylerinin vasküler kalsifikasyon olan grupta, vasküler kalsifikasyon olmayan gruba göre anlamlı olarak artmış olduğunu saptadık (p:0.009) ve CRP' nin; nutrisyonel durumu gösteren GNRI ile anlamlı ilişkisinin olduğunu ( p:0.018) gösterdik. Ayrıca bu çalışmamızda GNRI çok değişkenli lineer regresyon analiziyle; CRP düzeyinin GNRI' nin bağımsız değişkenlerinden biri olduğunu (p:0.001 B katsayısı: -0.123) yani hastaların GNRI değeri arttıkça CRP değerinin azaldığını saptadık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuca göre; normal nutrisyonel durumda olan kronik HD hastalarının ciddi bir inflamasyon veya enfeksiyon olmamasına rağmen; artmış CRP düzeylerinin vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynayabileceği, öte yandan hastaların nutrisyonel durumu iyileştikçe CRP düzeylerinde azalma olabileceği kanısına vardık. Bu nedenle kronik HD hastalarında CRP düzeyinin ve CRP' deki sinsi artışın yakın izleminin çok önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Biz bu çalışmamızda ayrıca hastalarımızın nutrisyonel durumlarının vasküler kalsifikasyon varlığı, kalsifikasyon belirteçleri olan FGF-23 ve Fetuin A ile ilişkisini değerlendirdik.

Literatür taramasında vasküler kalsifikasyon ile FGF-23 ve Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda makale olduğu halde; kronik HD hastalarında

vasküler kalsifikasyonlarının yanı sıra nutrisyonel durumlarının ve FGF-23, Fetuin-A düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmadı.

Birçok çalışmada kronik HD hastalarında yüksek FGF-23 düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyonu, aortik kalsifikasyon ve AAK arasında ilişki bildirilmiştir. (188, 192, 195, 295, 296). Prediyalitik hastalarda (n:195) yapılan bir çalışmada; FGF-23 koroner arter kalsifikasyonunun en güçlü biyomarkerlerinden biri olarak gösterilmiştir (196). Bunların aksine son yıllarda 1501 KBH hastasında yapılan bir kohort çalışmasında FGF-23 düzeyi ve koroner arter kalsifikasyonu arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir (197). Lee ve arkadaşları da kronik HD hastalarında kalsifikasyon ve FGF-23 düzeyleri arasında ilişki bulamamışlardır (198).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın ort. FGF-23 düzeyleri  $597,53 \pm 907,92$  pg/ml bulundu. Vasküler kalsifikasyon saptanan hastalarımızın ort. FGF-23 düzeyleri  $491 \pm 809$  pg/ml iken; vasküler kalsifikasyon saptanmayan hastalarımızın ort. FGF-23 düzeyleri  $790 \pm 1033$  pg/ml idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptamadık (P:0,208). Literatürde kronik HD hastalarında düşük FGF-23 düzeylerinin malnutrisyonu gösterebileceği ve GNRI' nin FGF-23 düzeyinin bağımsız değişkenlerinden biri olduğu öne sürülmüştür (23). Biz çalışmamızda hastalarımızın nutrisyonel durumu, vasküler kalsifikasyon varlığı ve serum FGF-23 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Kronik HD hastalarında yapılan çalışmada; Fetuin-A ile nutrisyonel durum arasında yakın ilişki olabileceği öne sürülmüş; Fetuin-A düzeylerinin albumin ile pozitif, PEW ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (290, 291). Yapılan çalışmalarda Fetuin-A düzeyleri düşük bulunan HD hastalarında artmış vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler mortalite saptanmış; bu durumun hastalardaki malnutrisyon ve inflamasyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Birçok çalışmada Fetuin-A düzeyleri ile vasküler kalsifikasyon arasında negatif ilişki olduğu ve hipoalbumineminin Fetuin-A eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; Fetuin-A' nın kalsifikasyon inhibitörü ve negatif akut faz reaktanı olarak KBH' da inflamasyon ve aterosekleroz ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (199, 290, 297). Kronik HD hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile Fetuin-A arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (45, 298). Mann ve ark. ise HD hastalarında AAK ile Fetuin-A ile arasında ilişki bulamamışlardır (299).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarımızın ort. Fetuin-A düzeyleri  $37,9 \pm 13,65$  ng/ml bulundu. Vasküler kalsifikasyon saptanan hastalarımızda ort. Fetuin-A düzeyi  $36,6 \pm 11,7$  ng/ml iken; vasküler kalsifikasyon saptanmayan hastalarımızda ort. Fetuin-A düzeyleri  $40,2 \pm 15,7$  ng/ml bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptamadık (P:0,55).

Çalışmamızda hastalarımızın nutrisyonel durumu, vasküler kalsifikasyon varlığı ve serum Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde kronik HD hastalarında yapılan çalışmalarda; Fetuin-A düzeyleri ile nutrisyonel durum arasında yakın ilişki olduğu ve düşük Fetuin-A düzeylerinin malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (199, 290, 297). Bizim hastalarımızın nutrisyonel durumlarının normal olması nedeni ile vasküler kalsifikasyon ve Fetuin- A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadığımızı düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda; GNRI, VKİ ve serum albumin değerlerini kullanarak nutrisyonel durumlarını değerlendirdiğimizde 79 kronik HD hastasının %3,8'inde malnutrisyon vardı. Hastalarımızın GNRI ortalaması  $> 92$  olduğundan % 96,2' sinin nutrisyonel durumunun iyi olduğunu saptadık. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak; GNRI' nin CRP ile negatif, albumin ile pozitif ilişkisini saptadık. Ayrıca inflamasyonun en önemli belirteçlerinden olan CRP değerinin GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda 74 hastanın lateral abdominal radyografisi değerlendirildi ve hastaların %52,7'sinde vasküler kalsifikasyon saptandı, %47,3'ünde ise vasküler kalsifikasyon saptanmadı. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda vasküler kalsifikasyonun bağımsız değişkenlerinin; hasta yaşı, CRP, DM varlığı, antihipertansif ilaç sayısı olduğunu gösterdik.

Vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarımızın ort. GNRI değeri ve ort. s.albumin düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak her iki grubun VKİ değerleri arasında anlamlı fark olduğunu, literatürle uyumlu bir şekilde vasküler kalsifikasyonu olan hasta grubumuzda VKİ değerinin daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda CRP' nin nutrisyonel durumu gösteren GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunu; hastaların GNRI değeri arttıkça CRP değerinin azaldığını

saptadık. Çalışmamızda hastalarımızın nutrisyonel durumunun iyi olmasına ve belirgin bir inflamasyon/ enfeksiyon odağı saptanmamasına rağmen, CRP düzeylerinin vasküler kalsifikasyon olan grupta, vasküler kalsifikasyon olmayan gruba göre anlamlı olarak artmış olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmamızda ayrıca vasküler kalsifikasyon belirteçleri olan FGF-23 ve Fetuin A düzeylerini değerlendirdik. Hastalarımızın nutrisyonel durumları ve vasküler kalsifikasyon varlığı ile FGF-23 ve Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Özet olarak çalışmamızın sonuçlarına göre; kronik HD hastalarının nutrisyonel durumları normal olsa bile; ileri yaş, DM varlığı, HT/ antihipertansif ilaç sayısı ve CRP düzeyi vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli risk faktörleridir. Ayrıca hastalarımızda artmış VKİ ve vasküler kalsifikasyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptadığımızdan, kronik HD hastasının obeziteye eğilimi veya obez olmasının vasküler kalsifikasyon riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanısıra normal nutrisyonel durumda olan kronik HD hastalarında bir inflamasyon/ enfeksiyon odağı saptanmamasına rağmen; artmış CRP düzeylerinin vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynayabileceği kanısındayız. Çalışmamızda CRP değerinin GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunu gösterdik; bu nedenle hastaların nutrisyonel durumu kötüleştikçe CRP düzeylerinde ve vasküler kalsifikasyon riskinde artış; öte yandan nutrisyonel durumu iyileştikçe CRP düzeylerinde ve vasküler kalsifikasyon riskinde azalma olabileceği kanısına vardık. Bu nedenle vasküler kalsifikasyon oluşum riski açısından; özellikle uzun süreden beri diyaliz uygulanan kronik HD hastalarında CRP düzeyinin ve CRP' deki sinsi artışın yakın izleminin çok önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

## 6. ÖZET

### **Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Nutrisyonel Durum ile Vasküler Kalsifikasyon, FGF-23 ve Fetuin-A Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Kronik HD hastalarında kardiyovasküler olaylara bağlı yıllık mortalite oranı, normal popülasyona göre 10-20 kat artmış olup; en önemli kardiyak morbidite ve mortalite nedeni, akselere ateroskleroza bağlı kardiyovasküler olaylardır. Önemli bir kardiyovasküler olay risk belirteci olduğu kabul edilen vasküler kalsifikasyon sıklığı da SDBH' da artmıştır ve bu hastalarda akselere ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar.

SDBH' da sıklıkla inflamasyonla birlikte görülen malnutrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki Malnutrisyon- İnflamasyon- Ateroskleroz ( MIA) sendromu olarak tanımlanır. SDBH' da MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponentinin birlikte olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, kronik HD hastalarında nutrisyonel durumun; vasküler kalsifikasyon varlığı ve vasküler kalsifikasyon belirteçleri olan FGF-23 ve Fetuin A ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi' nda en az 3 aydan beri kronik HD tedavisi uygulanan 79 hasta alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri, ilaç tedavileri kayıt edildi. Nutrisyonel durumları geriatrik nutrisyonel risk indeksi (GNRI), vücut kitle indeksi (VKİ) ve s.albumin (serum albumin) değeri ile değerlendirildi. Vasküler kalsifikasyon varlığı; lateral abdominal radyografilerin değerlendirilmesinde hesaplanan abdominal aortik kalsifikasyon skorlama (AAK) değerine göre saptandı. Tüm hastalarda serum FGF-23 ve Fetuin-A düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 55,25±15,14 (37 K /42E) idi. GNRI ile nutrisyonel durumlarını değerlendirdiğimiz 79 hastanın ort. GNRI 100,56±5,85 olup; sadece 3 hastada (%3,8) GNRI <92 bulundu ve malnutrisyon olduğu kabul edildi. GNRI' nin CRP ile negatif (p:0,018 r:-0,266), albumin ile pozitif ilişkisi (p:0,000 r: 0,724) olduğu görüldü. Ayrıca çok değişkenli analizde CRP' nin, GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğu saptandı (  $\beta$  katsayısı:-0,123 p:0.001).

Lateral abdominal radyografileri değerlendirilen 74 hastanın; 39' unda(%52,7) vasküler kalsifikasyon var iken, 35' inde (%47,3) vasküler kalsifikasyon yoktu ve her iki gurubun GNRI değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,67). Çok değişkenli analizde; hasta yaşı, DM varlığı, hipertansiyon / antihipertansif ilaç sayısı ve CRP' nin kalsifikasyonun bağımsız değişkenleri olduğu görüldü. Vasküler kalsifikasyonu olan ve olmayan hastalarımızın ort. VKİ değerleri arasında anlamlı fark bulundu (p:0,021) ancak her iki gurubun s.albumin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,51).

Hastalarımızda nutrisyonel durum ve vasküler kalsifikasyon varlığı ile FGF-23 ve Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

**Sonuç:** Nutrisyonel durumları normal olan kronik HD hastalarında; ileri yaş, DM varlığı, hipertansiyon/ antihipertansif ilaç sayısı ve CRP düzeyi vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli risk faktörleridir. Kronik HD hastalarında vasküler

kalsifikasyon varlığı ile VKİ arasında saptanan pozitif ilişki nedeni ile; hastaların obeziteye eğilimi veya obez olması vasküler kalsifikasyon riskini arttırabilir.

Nutrisyonel durumu iyi/ normal olan kronik HD hastalarında CRP değerinin GNRI' nin bağımsız değişkeni olduğunun saptanması nedeni ile; artmış CRP düzeylerinin vasküler kalsifikasyon gelişiminde önemli rol oynayabileceği; kronik HD hastalarının nutrisyonel durumlarının kötüleşmesi CRP düzeylerinde ve vasküler kalsifikasyon riskinde artışa; öte yandan nutrisyonel durumlarının daha fazla iyileşmesi CRP düzeylerinde ve vasküler kalsifikasyon riskinde azalmaya yol açabilir. Bu nedenle vasküler kalsifikasyon oluşum riski açısından; özellikle uzun süreden beri diyaliz uygulanan kronik HD hastalarında CRP düzeylerinin ve CRP düzeyinde sinsi artışın yakın izlemi önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Fetuin-A, FGF-23, geriatrik nutrisyonel risk indeksi, son dönem böbrek hastalığı, vasküler kalsifikasyon

## 7. SUMMARY

### **The Assessment of Relationship between Nutritional Status and Vascular Calcification, FGF-23 and Fetuin-A in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis**

**Introduction:** The annual risk of mortality due to cardiovascular disease in patients on maintenance hemodialysis is 10-20 times higher than the general population. Atherosclerotic cardiovascular disease is the most common complication and the leading cause of death in chronic hemodialysis patients. The prevalence of vascular calcification; currently considered as a cardiovascular risk marker; increases in end stage kidney disease (ESKD) and that causes to accelerated atherosclerosis development.

The strong relationship between inflammation, malnutrition and accelerated atherosclerosis in ESKD is known to be the Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome. The components of this syndrome can not be seen together all the time. In this study, we aimed to find out the relationship between nutritional status and vascular calcification, FGF-23 and Fetuin-A in chronic kidney disease patients on hemodialysis.

**Method:** 79 patients on maintenance hemodialysis for at least three months at the Hemodialysis Unit of the Nephrology Department of Ankara University medical School were enrolled to the study. Demographic data, laboratory data, and medications of patients were recorded. Geriatric nutritional risk index (GNRI), body mass index (BMI) and serum albumin were used to evaluate the nutritional status of patients. Abdominal aortic calcification scores were calculated using the lateral abdominal radiographies of patients to assess vascular calcification. FGF-23 and Fetuin-A levels were measured for all of the patients.

**Results:** A total of 79 patients ( 37 women and 42 men) with a mean age of 55 ( $\pm 15,14$ ) were studied. The mean GNRI was  $100,56 \pm 5,85$  and only 3 patients were accepted to be malnourished having scores of less than 92. GNRI had positive correlation with albumin ( $p:0,000$ ,  $r:0,724$ ) and negative correlation with CRP ( $p:0,018$ ,  $r: -0,266$ ). CRP was found to be the independent variable of GNRI in multilinear regression analysis ( $\beta: -0,123$   $p:0.001$ ).

74 lateral abdominal radiographies were obtained of 79 patients. Whereas 39 (52,7%) patients had vascular calcification, 35 (47,3%) had not. Two groups were compared and GNRI showed no difference between groups ( $p:0,67$ ). Independent variables of vascular calcification in multivariable analysis were age, DM, HT/ number of antihypertensive drugs and CRP. BMI differed significantly between groups ( $p: 0,021$ ) but no significant difference was noted in serum albumin ( $p:0,51$ )

Fetuin-A and FGF-23 levels had no significant correlations between nutritional status and vascular calcification ( $p>0,05$ ).

**Conclusion:** Age, DM, HT/ number of antihypertensive drugs and CRP are important risk factors of vascular calcification for maintenance hemodialysis patients.

Due to the positive correlation between vascular calcification and BMI, being tendency to gain weight can increases the vascular calcification risk.

Because of being independent variable of GNRI, CRP plays an important role on vascular calcification development. Poor nutritional status can cause rising CRP levels and vascular calcification. In another words; improvements of nutritional status of patients can lower CRP levels and decrease vascular calcification risk. In conclusion; it is substantial for chronic hemodialysis patients to monitore CRP levels and notice the insidious rise.

**Key Words:** Fetuin-A, Fibroblast growth factor 23, geriatric nutritional risk index, end stage kidney disease, vascular calcification



## 8. KAYNAKLAR

1. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013;23(2):77-90.
2. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):777-83.
3. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney international*. 2004;66(5):2054-60.
4. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Seminars in dialysis*. 2003;16(3):224-32.
5. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2006;69(5):794-7.
6. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Mechanisms of disease: Cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nature clinical practice Nephrology*. 2006;2(9):527-34.
7. Mak RH, Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2006;21(12):1807-14.
8. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1659-65.
9. Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. What are the causes of protein-energy malnutrition in chronic renal insufficiency? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2):422-5.
10. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ, Kritzing M, Wuister S, Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2000;10(1):7-15.
11. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 11:28-31.
12. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2001;21 Suppl 3:S157-62.

13. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*. 1999;55(5):1899-911.
14. Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, Uhlin KL, Roubenoff R, Levey AS. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(4):607-16.
15. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(5):864-81.
16. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;73(4):391-8.
17. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1987;11(1):8-13.
18. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(3):787-93.
19. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(6):1251-63.
20. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):106-13.
21. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Peng YS. Fetuin A/nutritional status predicts cardiovascular outcomes and survival in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2014;40(3):233-41.
22. Fukasawa H, Ishigaki S, Kinoshita-Katahashi N, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, et al. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2014;19(12):784-90.
23. Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, Ono K, Oda M, Usui K, et al. Lower serum fibroblast growth factor-23 levels may suggest malnutrition in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2014;19(9):568-73.
24. Takahashi H, Ito Y, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H, et al. Geriatric nutritional risk index accurately predicts cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *Journal of cardiology*. 2014;64(1):32-6.

25. Edalat-Nejad M, Zamani F, Qlich-Khani M, Salehi F. Geriatric nutritional risk index: a mortality predictor in hemodialysis patients. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia.* 2015;26(2):302-8.
26. Park JH, Kim SB, Shin HS, Jung YS, Rim H. Geriatric nutritional risk index may be a significant predictor of mortality in Korean hemodialysis patients: a single center study. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2012;16(2):121-6.
27. Panichi V, Cupisti A, Rosati A, Di Giorgio A, Scatena A, Menconi O, et al. Geriatric nutritional risk index is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients: data from the Riscavid cohort. *Journal of nephrology.* 2014;27(2):193-201.
28. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 1996;7(5):728-36.
29. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2010;21(2):223-30.
30. Joki N, Hase H, Tanaka Y, Takahashi Y, Saijyo T, Ishikawa H, et al. Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2006;21(6):1633-9.
31. Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, Kasuga H, Mizuno M, et al. Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *American journal of nephrology.* 2012;36(2):136-43.
32. Johansen KL, Kutner NG, Young B, Chertow GM. Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2006;83(3):543-9.
33. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international.* 2003;63(3):793-808.
34. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine.* 1974;290(13):697-701.
35. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1992;19(6):505-13.

36. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
37. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney international*. 1998;53(3):773-82.
38. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;24(6):1010-8.
39. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.
40. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(3):469-76.
41. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(7):953-60.
42. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *Journal of hypertension*. 2010;28(1):163-9.
43. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vascular health and risk management*. 2009;5(1):185-97.
44. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*. 2009(113):S1-130.
45. Xiao DM, Wu Q, Fan WF, Ye XW, Niu JY, Gu Y. Effect of serum FGF-23, MGP and fetuin-A on calcium-phosphate metabolism in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17(4):483-92.
46. Abdel-Wahab AF, Fathy O, Al-Harizy R. Negative correlation between fetuin-A and indices of vascular disease in systemic lupus erythematosus patients with and without lupus nephritis. *Arab journal of nephrology and transplantation*. 2013;6(1):11-20.

47. Jung JY, Hwang YH, Lee SW, Lee H, Kim DK, Kim S, et al. Factors associated with aortic stiffness and its change over time in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(12):4041-8.
48. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Peng YS. Low serum fetuin A levels and incident stroke in patients with maintenance haemodialysis. *European journal of clinical investigation*. 2013;43(4):387-96.
49. Marechal C, Schlieper G, Nguyen P, Kruger T, Coche E, Robert A, et al. Serum fetuin-A levels are associated with vascular calcifications and predict cardiovascular events in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(5):974-85.
50. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney international*. 2013;84(6):1096-107.
51. *Basics in clinical nutrition*. 4 ed 2012.
52. Scribner BH, Caner JEZ, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: A preliminary report. *ASAIO J*. 1960;4:114-22.
53. Maltzman JS, Berns JS. Are inflammatory cytokines the "evil humors" that increase morbidity and cardiovascular mortality in chronic kidney disease? *Seminars in dialysis*. 2005;18(5):441-3.
54. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--a fire that burns within. *Contributions to nephrology*. 2005;149:185-99.
55. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2004;8(2):118-29.
56. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(9):2957-64.
57. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13 Suppl 1:S28-36.

58. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(6):1507-19.
59. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(6):1343-50.
60. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016.
61. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(4):437-9.
62. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(9):2181-3.
63. Ruperto M, Sanchez-Muniz FJ, Barril G. A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients. *Nutricion hospitalaria*. 2014;29(4):735-50.
64. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
65. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
66. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5):834-41.
67. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1993;150(5):2007-17.
68. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine*. 1990;2(6):416-22.
69. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal failure*. 2001;23(3-4):551-62.

70. Stenvinkel P, Heimbürger O, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Elinder CG. High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;34(6):1083-8.
71. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *European heart journal*. 1998;19(5):761-5.
72. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clinical cardiology*. 1999;22(12):811-3.
73. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2003;92(2):188-93.
74. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(9):2109-17.
75. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(9):1716-25.
76. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney international*. 2002;62(5):1524-38.
77. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(6):1408-13.
78. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney international*. 2001;60(5):1844-50.
79. Miyata T, Ueda Y, Horie K, Nangaku M, Tanaka S, van Ypersele de Strihou C, et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney international*. 1998;53(2):416-22.
80. Suliman ME, Heimbürger O, Barany P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Rodriguez Ayala E, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(6):1614-22.

81. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2002;12(1):17-31.
82. Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(14):1863-8.
83. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Marchlewska A, Heimbürger O, Barany P, Hoff CM, et al. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Kidney international Supplement*. 2003(84):S172-6.
84. Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5):815-22.
85. Craig RG, Kotanko P, Kamer AR, Levin NW. Periodontal diseases--a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(2):312-5.
86. Niedzielska I, Chudek J, Kowol I, Slabiak-Blaz N, Kolonko A, Kuczera P, et al. The odontogenic-related microinflammation in patients with chronic kidney disease. *Renal failure*. 2014;36(6):883-8.
87. Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA. Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. *Radiology*. 1976;121(2):315-21.
88. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *The American journal of pathology*. 1977;86(2):403-24.
89. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006;24(2):176-81.
90. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World journal of nephrology*. 2014;3(4):143-55.
91. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(9):1731-40.
92. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38(4):938-42.
93. Szulc P. Abdominal aortic calcification: A reappraisal of epidemiological and pathophysiological data. *Bone*. 2016;84:25-37.

94. Leu HJ, Brunner U. [Calcified and ossified phlebosclerosis]. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 1992;21(1):11-4.
95. Smith JC, Stanton LW, Kramer NC, Parrish AE. Nodular pulmonary calcification in renal failure. Report of a case. *The American review of respiratory disease*. 1969;100(5):723-8.
96. de Oliveira RB, Okazaki H, Stingham AE, Drueke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2013;35(2):147-61.
97. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European heart journal*. 2014;35(23):1515-25.
98. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney & blood pressure research*. 2007;30(2):97-107.
99. Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification in uremia. *Seminars in nephrology*. 2004;24(5):401-2.
100. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17 Suppl 1:S17-21.
101. Eddington H, Sinha S, Kalra PA. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. *Journal of renal care*. 2009;35 Suppl 1:45-50.
102. Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood purification*. 2002;20(5):462-5.
103. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996;27(3):394-401.
104. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *The New England journal of medicine*. 2000;342(20):1478-83.
105. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;62(1):245-52.
106. Meema HE, Oreopoulos DG. Morphology, progression, and regression of arterial and periarterial calcifications in patients with end-stage renal disease. *Radiology*. 1986;158(3):671-7.
107. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney international*. 1987;32(3):388-94.

108. Andresen JH, Nielsen HE. [Extraskelletal calcification in chronic renal failure during hemodialysis and after renal transplantation (author's transl)]. *Klinische Wochenschrift*. 1982;60(4):199-205.
109. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*. 1997;77(1):37-43.
110. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *Journal of nephrology*. 2004;17(2):205-15.
111. Schwaiger JP, Neyer U, Sprenger-Mahr H, Kollerits B, Mundle M, Langle M, et al. A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney international*. 2006;70(3):543-8.
112. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(1):64-9.
113. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106(1):100-5.
114. Stompor T, Pasowicz M, Sullowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(1):203-11.
115. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P, et al. Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(11):1892-4.
116. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):695-701.
117. Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garrett P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(6):1152-8.
118. Sharples EJ, Pereira D, Summers S, Cunningham J, Rubens M, Goldsmith D, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(2):313-9.

119. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney international*. 2003;64(1):263-71.
120. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clinical and experimental nephrology*. 2004;8(1):54-8.
121. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):507-13.
122. Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney international*. 2005;68(1):271-7.
123. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(6):1024-30.
124. Chiu YW, Adler SG, Budoff MJ, Takasu J, Ashai J, Mehrotra R. Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney international*. 2010;77(12):1107-14.
125. Ix JH, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Kramer H, Stehman-Breen C, et al. Association of mild to moderate kidney dysfunction and coronary calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(3):579-85.
126. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;438:401-14.
127. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):2959-64.
128. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney international*. 2003;63(3):1003-11.
129. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(9 Suppl 4):S300-4.
130. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research*. 2000;87(7):E10-7.
131. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research*. 2006;98(7):905-12.
132. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebbersold R, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circulation research*. 2001;89(12):1147-54.

133. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(5):826-34.
134. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circulation research*. 2005;96(7):717-22.
135. Kim KM. Apoptosis and calcification. *Scanning microscopy*. 1995;9(4):1137-75; discussion 75-8.
136. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97(23):2307-15.
137. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circulation research*. 2000;87(11):1055-62.
138. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circulation research*. 2011;109(6):697-711.
139. Kapustin AN, Shanahan CM. Calcium regulation of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles. *Trends in cardiovascular medicine*. 2012;22(5):133-7.
140. O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, Faugere MC, Riser BL. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney international*. 2011;79(5):512-7.
141. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, Turgut F, Serban DN, Serban IL, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2010;119(3):111-21.
142. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(1):122-30.
143. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(7):2116-24.
144. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(6):1489-96.

145. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Louvet L, et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE<sup>-/-</sup>) mice with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(1):82-90.
146. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international*. 2005;68(4):1815-24.
147. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(8):1653-61.
148. Huybers S, Bindels RJ. Vascular calcification in chronic kidney disease: new developments in drug therapy. *Kidney international*. 2007;72(6):663-5.
149. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney international*. 2004;66(6):2293-9.
150. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Archives of internal medicine*. 2007;167(9):879-85.
151. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):520-8.
152. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27.
153. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(2):381-7.
154. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(8):2037-40.
155. Neven E, Dams G, Postnov A, Chen B, De Clerck N, De Broe ME, et al. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failure rats. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(6):1790-9.

156. Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, Guerrero IC, Maizel J, Benchitrit J, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):505-13.
157. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Angulo J, Westenfeld R, et al. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2005;112(18):2875-82.
158. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(3):422-31.
159. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2011;16(3):290-8.
160. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):291-7.
161. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation*. 1998;98(13):1302-6.
162. Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, Stein JL, Lian JB, Stein GS, et al. 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. *Experimental cell research*. 2002;274(2):323-33.
163. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone*. 2009;45 Suppl 1:S26-9.
164. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *European heart journal*. 2010;31(18):2253-61.
165. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22(6):860-6.
166. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006;21(3):484-90.

167. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney international*. 2007;72(6):709-15.
168. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(9):1770-6.
169. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(3):795-804.
170. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(7):1370-7.
171. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clinical nephrology*. 2005;63(2):146-57.
172. Martola L, Barany P, Stenvinkel P. Why do dialysis patients develop a heart of stone and bone of china? *Blood purification*. 2005;23(3):203-10.
173. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(4):715-23.
174. Maziere C, Salle V, Gomila C, Maziere JC. Oxidized low density lipoprotein increases RANKL level in human vascular cells. Involvement of oxidative stress. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;440(2):295-9.
175. Lamprea-Montealegre JA, McClelland RL, Astor BC, Matsushita K, Shlipak M, de Boer IH, et al. Chronic kidney disease, plasma lipoproteins, and coronary artery calcium incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(3):652-8.
176. Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *The American journal of cardiology*. 2005;96(6):747-9.
177. Prie D, Torres PU, Friedlander G. [A new axis of phosphate balance control: fibroblast growth factor 23-Klotho]. *Nephrologie & therapeutique*. 2009;5(6):513-9.
178. Hu P, Xuan Q, Hu B, Lu L, Wang J, Qin YH. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *International journal of biological sciences*. 2012;8(5):663-71.

179. Toussaint ND, Pedagogos E, Tan SJ, Badve SV, Hawley CM, Perkovic V, et al. Phosphate in early chronic kidney disease: associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2012;17(5):433-44.
180. Prie D, Urena Torres P, Friedlander G. [Fibroblast Growth Factor 23-Klotho: a new axis of phosphate balance control]. *Medecine sciences : M/S*. 2009;25(5):489-95.
181. Bacchetta J, Cochat P, Salusky IB. [FGF23 and Klotho: the new cornerstones of phosphate/calcium metabolism]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2011;18(6):686-95.
182. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Annals of internal medicine*. 2010;152(10):640-8.
183. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2650-7.
184. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2543-53.
185. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2010;14(4):425-32.
186. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(11):4393-408.
187. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(9):2792-6.
188. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(3):948-55.
189. Coen G, De Paolis P, Ballanti P, Pierantozzi A, Pisano S, Sardella D, et al. Peripheral artery calcifications evaluated by histology correlate to those detected by CT: relationships with fetuin-A and FGF-23. *Journal of nephrology*. 2011;24(3):313-21.

190. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(7):2017-25.
191. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(10):1506-13.
192. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(8):2679-85.
193. Schoppet M, Hofbauer LC, Brinskelle-Schmal N, Varennes A, Goudable J, Richard M, et al. Serum level of the phosphaturic factor FGF23 is associated with abdominal aortic calcification in men: the STRAMBO study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):E575-83.
194. Masai H, Joki N, Sugi K, Moroi M. A preliminary study of the potential role of FGF-23 in coronary calcification in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):228-33.
195. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(3):217-23.
196. Morena M, Jaussent I, Halkovich A, Dupuy AM, Bargnoux AS, Chenine L, et al. Bone biomarkers help grading severity of coronary calcifications in non dialysis chronic kidney disease patients. *PloS one*. 2012;7(5):e36175.
197. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney international*. 2013;83(6):1159-68.
198. Lee CT, Chua S, Hsu CY, Tsai YC, Ng HY, Kuo CC, et al. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Disease markers*. 2013;34(4):229-35.
199. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9360):827-33.

200. Oikawa O, Higuchi T, Yamazaki T, Yamamoto C, Fukuda N, Matsumoto K. Evaluation of serum fetuin-A relationships with biochemical parameters in patients on hemodialysis. *Clinical and experimental nephrology*. 2007;11(4):304-8.
201. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Ip R, Li PK, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(9):1927-36.
202. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(15):13333-41.
203. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PloS one*. 2013;8(4):e60904.
204. Jung HH, Baek HJ, Kim SW. Fetuin-A, coronary artery calcification and outcome in maintenance hemodialysis patients. *Clinical nephrology*. 2011;75(5):391-6.
205. Manghat P, Souleimanova I, Cheung J, Wierzbicki AS, Harrington DJ, Shearer MJ, et al. Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD). *Bone*. 2011;48(5):1127-32.
206. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, et al. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(5):1293-9.
207. Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, Oikonomou E, Vlasis K, Papavassiliou AG, et al. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(6):901-20.
208. Bennett RM, Lehr JR, McCarty DJ. Factors affecting the solubility of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *The Journal of clinical investigation*. 1975;56(6):1571-9.
209. Louvet L, Buchel J, Steppan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(4):869-78.
210. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clinical nephrology*. 2007;68(4):222-7.

211. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, Mamali V, Kartsonakis V, Mayopoulou-Symvoulidou D, et al. Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(9):2036-7.
212. Tzanakis I, Virvidakis K, Tsomi A, Mantakas E, Girousis N, Karefyllakis N, et al. Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. *Magnesium research*. 2004;17(2):102-8.
213. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnesium research*. 2007;20(4):237-44.
214. Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2009;13(4):453-9.
215. Jung CH, Lee WY, Kim SY, Jung JH, Rhee EJ, Park CY, et al. The relationship between coronary artery calcification score, plasma osteoprotegerin level and arterial stiffness in asymptomatic type 2 DM. *Acta diabetologica*. 2010;47 Suppl 1:145-52.
216. Morena M, Dupuy AM, Jaussent I, Vernhet H, Gahide G, Klouche K, et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(11):3389-97.
217. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, et al. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(7):1886-9.
218. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(8):1629-33.
219. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118(17):1748-57.
220. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81.
221. Khavandgar Z, Roman H, Li J, Lee S, Vali H, Brinckmann J, et al. Elastin haploinsufficiency impedes the progression of arterial calcification in MGP-deficient mice. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(2):327-37.

222. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(7):1453-64.
223. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone*. 2002;31(2):296-302.
224. Sweatt A, Sane DC, Hutson SM, Wallin R. Matrix Gla protein (MGP) and bone morphogenetic protein-2 in aortic calcified lesions of aging rats. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2003;1(1):178-85.
225. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(4):568-75.
226. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends in molecular medicine*. 2013;19(4):217-26.
227. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(9):1400-7.
228. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 2007;109(7):2823-31.
229. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-19.
230. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(1):2-12.
231. Baud'huin M, Duplomb L, Ruiz Velasco C, Fortun Y, Heymann D, Padrines M. Key roles of the OPG-RANK-RANKL system in bone oncology. *Expert review of anticancer therapy*. 2007;7(2):221-32.
232. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development*. 1998;12(9):1260-8.
233. Ozkok A, Caliskan Y, Sakaci T, Erten G, Karahan G, Ozel A, et al. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(6):965-73.
234. Wei T, Wang M, Wang M, Gan LY, Li X. Relationship of sRANKL level and vascular calcification score to cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Blood purification*. 2009;28(4):342-5.

235. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1993;7(15):1475-82.
236. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(26):20197-203.
237. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circulation research*. 1999;84(2):166-78.
238. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(11):2302-9.
239. Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, Guzman RJ. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(7):1510-6.
240. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):333-7.
241. Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, Kretschmer A, Barreto FC, Nollet A, et al. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice*. 2011;117(4):c363-72.
242. Liabeuf S, Okazaki H, Desjardins L, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(7):1275-84.
243. Gadeau AP, Chaulet H, Daret D, Kockx M, Daniel-Lamaziere JM, Desgranges C. Time course of osteopontin, osteocalcin, and osteonectin accumulation and calcification after acute vessel wall injury. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2001;49(1):79-86.
244. Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, Schoen FJ. Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(8):1852-61.
245. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(1):45-9.
246. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):271-7.

247. Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernik B, O'Brien CA, Economides AN, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):663-73.
248. Yao Y, Bennett BJ, Wang X, Rosenfeld ME, Giachelli C, Lulis AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification. *Circulation research*. 2010;107(4):485-94.
249. Harmey D, Hessle L, Narisawa S, Johnson KA, Terkeltaub R, Millan JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by akp2, enpp1, and ank: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *The American journal of pathology*. 2004;164(4):1199-209.
250. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, Toliat MR, Suk A, Hohne W, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. *Nature genetics*. 2003;34(4):379-81.
251. Johnson K, Polewski M, van Etten D, Terkeltaub R. Chondrogenesis mediated by PPI depletion promotes spontaneous aortic calcification in NPP1<sup>-/-</sup> mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(4):686-91.
252. Towler DA. Inorganic pyrophosphate: a paracrine regulator of vascular calcification and smooth muscle phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(4):651-4.
253. Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(8):2495-500.
254. O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):187-91.
255. Riser BL, Barreto FC, Rezg R, Valaitis PW, Cook CS, White JA, et al. Daily peritoneal administration of sodium pyrophosphate in a dialysis solution prevents the development of vascular calcification in a mouse model of uraemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(10):3349-57.
256. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human molecular genetics*. 2001;10(5):537-43.
257. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paepfer BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *American journal of human genetics*. 2001;68(3):577-89.

258. Joiner DM, Ke J, Zhong Z, Xu HE, Williams BO. LRP5 and LRP6 in development and disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2013;24(1):31-9.
259. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(5):1202-9.
260. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Schneider R, Dohmen G, Autschbach R, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. *The Journal of heart valve disease*. 2013;22(3):317-25.
261. Hampson G, Edwards S, Conroy S, Blake GM, Fogelman I, Frost ML. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. *Bone*. 2013;56(1):42-7.
262. Szulc P, Bertholon C, Borel O, Marchand F, Chapurlat R. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(4):855-64.
263. Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Garcia-Salcedo JA, Reyes-Garcia R, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes care*. 2013;36(6):1667-74.
264. Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Seminars in dialysis*. 2007;20(2):129-33.
265. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(5):773-99.
266. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic calcification. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;30(5):476-88.
267. Kim ED, Kim JS, Kim SS, Jung JG, Yun SJ, Kim JY, et al. Association of abdominal aortic calcification with lifestyle and risk factors of cardiovascular disease. *Korean journal of family medicine*. 2013;34(3):213-20.
268. Figueiredo CP, Rajamannan NM, Lopes JB, Caparbo VF, Takayama L, Kuroishi ME, et al. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Bone*. 2013;52(1):354-9.
269. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001;103(11):1529-34.

270. Bastos Goncalves F, Voute MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, et al. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(13):988-94.
271. Bolland MJ, Wang TK, van Pelt NC, Horne AM, Mason BH, Ames RW, et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(3):505-12.
272. Itani Y, Watanabe S, Masuda Y. Relationship between aortic calcification and stroke in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006;70(6):733-6.
273. Lewis JR, Schousboe JT, Lim WH, Wong G, Zhu K, Lim EM, et al. Abdominal Aortic Calcification Identified on Lateral Spine Images From Bone Densitometers Are a Marker of Generalized Atherosclerosis in Elderly Women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(1):166-73.
274. Rodondi N, Taylor BC, Bauer DC, Lui LY, Vogt MT, Fink HA, et al. Association between aortic calcification and total and cardiovascular mortality in older women. *Journal of internal medicine*. 2007;261(3):238-44.
275. Walsh CR, Cupples LA, Levy D, Kiel DP, Hannan M, Wilson PW, et al. Abdominal aortic calcific deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *American heart journal*. 2002;144(4):733-9.
276. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):245-50.
277. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clinical nephrology*. 2000;54(4):318-24.
278. Raggi P, Cooil B, Hadi A, Friede G. Predictors of aortic and coronary artery calcium on a screening electron beam tomographic scan. *The American journal of cardiology*. 2003;91(6):744-6.
279. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Samelson EJ. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(10):1767-74.
280. Wu MH, Chern MS, Chen LC, Lin YP, Sheu MH, Liu JC, et al. Electron beam computed tomography evidence of aortic calcification as an independent determinant of coronary artery calcification. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2006;69(9):409-14.

281. Mori S, Takaya T, Kinugasa M, Ito T, Takamine S, Fujiwara S, et al. Three-dimensional quantification and visualization of aortic calcification by multidetector-row computed tomography: a simple approach using a volume-rendering method. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):622-8.
282. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(7):1014-21.
283. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
284. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
285. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
286. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6.
287. Kobayashi I, Ishimura E, Kato Y, Okuno S, Yamamoto T, Yamakawa T, et al. Geriatric Nutritional Risk Index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(10):3361-5.
288. Tsai MT, Liu HC, Huang TP. The impact of malnutritional status on survival in elderly hemodialysis patients. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2016.
289. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic factor in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2013;33(4):405-10.
290. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):139-48.
291. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(8):1676-85.

292. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(12):4009-15.
293. Lee YT, Ng HY, Chiu TT, Li LC, Pei SN, Kuo WH, et al. Association of bone-derived biomarkers with vascular calcification in chronic hemodialysis patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2016;452:38-43.
294. Pencak P, Czerwienska B, Ficek R, Wyskida K, Kujawa-Szewieczek A, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients. *BMC nephrology*. 2013;14:10.
295. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM, Krishnamurthy R, Brewer ED. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(6):945-51.
296. Cianciolo G, La Manna G, Donati G, Persici E, Dormi A, Cappuccilli ML, et al. Coronary calcifications in end-stage renal disease patients: a new link between osteoprotegerin, diabetes and body mass index? *Blood purification*. 2010;29(1):13-22.
297. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney international*. 2005;67(6):2383-92.
298. Zheng S, de Las Fuentes L, Bierhals A, Ash-Bernal R, Spence K, Slatopolsky E, et al. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *The American journal of cardiology*. 2009;103(1):46-9.
299. Mann A, Makkar V, Mann S, Dhamija P, Soundarajan P. Fetuin-A and vascular calcification in Indian end-stage renal disease population. *Indian Journal of Nephrology*. 2016;26(1):33-8.