



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# Periton diyalizi hastalarında izoflavonların ateroskleroz üzerine etkileri

Effect of isoflavones on atherosclerosis in peritoneal dialysis patients

Fatih Şahpaz<sup>1</sup>, Ayhan Doğukan<sup>2</sup>, Mustafa Neçati Dağlı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

*Cukurova Medical Journal 2016;41(1):112-120.*

### Abstract

**Purpose:** Cardiovascular disease is an important cause of morbidity and mortality in patients with renal failure. Patients with chronic renal failure are significantly susceptible to atherosclerosis. Our aim is to investigate the effect of isoflavone upon atherosclerosis and inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.

**Material and Methods:** Fifty eight patients undergoing peritoneal dialysis were enrolled in the study. The Patients have been separated into two groups. The first group with a plasebo, the second group with 40 mg soy isoflavones (Isoflavin®, Mikro-Gen) 2 times per day was given to patients during 12 weeks. Two of them because of gastrointestinal side effects leaved the study and the study was completed with 56 patients. Before and after the treatment of isoflavone total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL cholesterol, hs-CRP, homocysteine, intima-media thickness, arterial stiffness values were measured and statistical analyses was made.

**Results:** The levels of intima-media thickness, arterial stiffness and one of the inflammation marker hs-CRP was statistically lower after the treatment with isoflavones than the beginning of treatment.

**Conclusion:** Finally; it can be supplied useful effects on inflammatory and atherosclerotic process by using of isoflavones which has antilipogenic, antihypertensive and improving vascular health properties in end stage renal disease.

**Key words:** Inflammation, peritoneal dialysis, isoflavone, intima-media thickness

### Öz

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezlikli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda çeşitli faktörlerin etkisi ile ateroskleroza belirgin yatkınlık söz konusudur. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 58 periton diyalizi uygulayan hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba plasebo, ikinci gruptaki diyaliz hastalarına günde iki kez oral yolla 40 mg soya izoflavonları (Isoflavin® tablet, Mikro-Gen) 12 hafta süresince verildi. Hastalardan iki tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldığı için 56 hasta ile çalışma tamamlandı. Tüm hastaların izoflavon tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hs-CRP, homosistein, carotis intima media kalınlığı, arteriyel stıfnes değerleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular:** On iki hafta süresince verilen izoflavon tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre inflamasyon belirtilerlerinden biri olan hs-CRP ve carotis intima media kalınlığı, arteriyel stıfnes değerleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptandı.

**Sonuç:** Antilipojenik, antihipertansif ve vasküler sağlığı geliştirici özellikleri bulunan soya izoflavonlarının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kullanımı ile inflamatuvar, aterojenetik süreç üzerine faydalı etkiler sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnflamasyon, periton diyalizi, izoflavon, intima media kalınlığı

## GİRİŞ

Periton diyalizi hastalarında hem kolesterolden hem de trigliserid zengin Apo-B içeren lipoprotein

seviyelerinin hemodiyaliz hastalarına oranla daha fazla arttığı görülmüştür. Bu lipoproteinlerin aterojenik potansiyelinin iyi bilindiği için hemodiyaliz hastalarında kötü olan lipid profilinin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatih Şahpaz, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Turkey. E-mail: fsahpaz1@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 30.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 08.11.2015

periton diyalizi hastalarında daha da kötü olduğu sonucuna varılabilir<sup>1</sup>.

Endotel hasarı ya da endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişimi için ilk basamaktır<sup>2</sup>. Ateroskleroza yol açan endotel disfonksiyonunun olası nedenleri; artmış ve modifiye olmuş LDL, serbest oksijen radikalleri, hipertansiyon, diyabet, genetik farklılıklar, artmış plazma homosistein konsantrasyonlarıdır. Epidemiyolojik çalışmalar ile beslenme ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki daha iyi belirlenmiştir<sup>3</sup>. Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalitenin en yaygın sebebidir. Bu hasta popülasyonundaki % 50'sinden fazlasından sorumludur. Son dönem böbrek hastalığındaki koroner arter hastalığı oranı nonüremik popülasyondan fazladır<sup>4</sup>. Yüksek CRP artmış inflamasyon markeri olup IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir ve diyaliz gören popülasyonda mortalite göstergesidir<sup>5</sup>.

İzoflavon grubunda genistein, daidzein yer almaktadır<sup>6</sup>. İzoflavonlar over, endometriyum, akciğer, kolon ve mide kanseri gibi çeşitli kanserlere, kardiyovasküler hastalıklara, osteoporoz ve çeşitli kronik hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Soya izoflavonların etki mekanizmalarından bir tanesi de antioksidan özellikleridir. İzoflavonların, özellikle de genistein ve daidzeinin serbest radikaller üzerine baskılayıcı etkileri mevcuttur<sup>8,9</sup>. İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı, antioksidan savunma mekanizmalarını uyararak indirekt yollarla da yapabilirler<sup>10</sup>. Genistein meme ve prostat kanseri ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir<sup>11,12</sup>. Kanser önleyici etkilerinin yanında, genisteinin antitümör, antioksidan ve anti inflamatuvar etkileride mevcuttur<sup>13,14</sup>. Genistein LDL kolesterolü oksidatif hasara karşı korur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hem sıvı hem de lipofilik fazda genisteinin en potent antioksidan olduğunu göstermiştir<sup>15</sup>.

Memelilerdeki östrojen aterosklerotik koroner arterlerde endotelyumla ilişkili olan dilatasyonu artırır. Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri gevşetir<sup>16</sup>. Soya izoflavonlarının premenopozal ve menapozal kadınlarda arteryel elastikiyet üzerine yararlı etkileri, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir<sup>17</sup>. Yapılan çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif rolü konusunda fikir birliğine

varılmıştır<sup>18,19</sup>. İzoflavonların kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakta yüksek potansiyele sahip olduğu ve lipit seviyelerini düşürmekte hormon replasman tedavisine alternatif olabileceği bildirilmektedir<sup>20</sup>. Genistein Ateroskleroz oluşumunda ilk basamağı oluşturan arter duvarı değişikliklerinde rol alan tirozinkinaz enzimlerini inhibe eder. Genisteinin etkileri hiperlipidemik hücrelerde daha önemlidir<sup>21,22</sup>. Genistein aynı zamanda aterosklerotik lezyon oluşumundaki hücre adezyonunu inhibe edebilir, trombosit aktive edici faktörü değiştirebilir ve hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. Yapılan araştırmalarda genisteinin düz kas replikasyon aktivitesini inhibe ettiği, böylece arter duvarlarında plak oluşumunu önlemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir<sup>23,24</sup>.

Genisteinin in vitro olarak trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>25,26</sup>. Schone ve Guidy<sup>27</sup> reaktif oksijen parçacıklarının trombositlerde üretildiğini ve bu parçacıkların tirozin fosfatazları inhibe ettiğini, bunun da proteinlerin fosforilasyonu ve trombosit aktivasyonunun bozulması ile sonuçlandığını bildirdiler. Araştırmacılar genisteinin reseptör aracılı reaktif oksijen parçacıkları üretimini azalttığını ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Trombosit agregasyonu için tirozinkinaz fosforilasyonunu gereklidir. Genisteinin trombosit agregasyonunu inhibe etmedeki etkisi, onun iyi çalışılmış tirozinkinaz aktivitesini inhibe etmedeki yeteneğine bağlanmıştır<sup>28</sup>. Bu çalışmada amacımız antioksidan özelliği olan izoflavonun sürekli ayakta periton diyalizi uygulayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ateroskleroz ve inflamasyon üzerine olan etkilerini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve bir yıldan daha uzun süredir periton diyalizi uygulayan 20 yaş üstü 58 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunda 27 kişi mevcuttu. Önceki yıllarda 2 aydan uzun süre hemodiyaliz uygulayan, çalışmanın 1 ay öncesinden daha yakın zamanda peritonit geçiren, geçirilmiş paratiroidektomi operasyonu olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üç aydan uzun süre alüminyum içeren ilaçlar ve steroid grubu ilaç alan hastalar, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olanlar, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalarda çalışmaya dahil

edilmedi. Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Ayrıca Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındı.

SAPD hastaları her hastada bir değişim izodextrin ( Extraneal, Eczacıbaşı Baxter ) olmak üzere çeşitli konsantrasyonlarda (%1.36, %2.27, %3.86 Glukoz ) Dianeal (Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) marka PD solüsyonu ile günde 4 değişim yaparak standart SAPD tedavisi uyguluyorlardı. Hastalardan 2 tanesi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle çalışmadan ayrıldı için kalan 56 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastalar benzer yaş ve cins, periton diyalizi süresi, lipit parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. Hastalar ve uygulayıcı hekimler kimin hangi grupta olduğunu bilmez şekilde çift kör yöntemi uygulandı. Hastaların bir grubuna genistein içeren izoflavon tablet sabah ve akşam günde iki defa 40 mg Soya izoflavonları (Isoflavin®, Mikro-Gen) 12 hafta süreyle verildi. Hastaların diğer grubuna benzer özellikte plasebo tabletler verildi.

Çalışmanın başlangıç ve sonunda lipit profili, hCRP, homosistein, folik asit, vit B12 düzeyleri çalışıldı. Karotis damar çapı, arteriyel sertlik (pulse wave velocity vb.) ve kalp boşluklarına ait ölçümler Kardiyoloji Uzmanı tarafından ekokardiyografi ile değerlendirildi. (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer). Karotis arter değerlendirme modunda, her iki karotis comminisin sistolik ve diastolik çapları ve intima media kalınlıkları ölçülerek ortalamaları alındı.

### Laboratuvar analizi

Kan örneklerinden; böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi. hsCRP, Dade Behring kitleri ile nefelometrik olarak immünoloji laboratuvarında ölçüldü.

### Karotis intima-medya kalınlığının ölçümü

Tüm hastaların ekokardiyografileri ve karotis arter incelemeleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri belirtilmeden aynı kardiyolog tarafından, en az 15 dakika istirahat sonrası uygun pozisyonda yapıldı. Her iki karotid arter bifurkasyonun yaklaşık 1,5-2 cm öncesi ve sonrası, soft ve kalsifiye plak varlığı açısından incelendi. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, aterosklerozun indirekt bulgusu

olan karotis intima-medya kalınlıkları ölçüldü. Sağ ve sol ana karotid arterlerde IMK(Intima media kalınlığı) değerleri proksimalde, servikal düzeydeki 1/3 segmentinde, distalde ise karotis bulb 1 cm proksimalinde olacak şekilde dört ayrı bölgeden elde edildi. Karotis IMK, dijital görüntülerden, Q-LAB (Acuson Sequa 512 machine with a 7-MHz transducer) programı kullanılarak otomatik olarak ölçüldü. Elde edilen dört ölçümün ortalaması esas alındı. Ayrıca aynı cihaz ile tüm katılımcıların karotid arterinde aterosklerotik plak varlığı açısından incelemesi yapıldı ve aterosklerotik plak varlığı; kalsifiye ve kalsifiye olmayan plak olarak belirlendi.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden biri olan student-t testi kullanıldı.  $P < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmaya periton diyalizi(PD) uygulayan 58 hasta ve sağlıklı 27 birey alındı. Kontrol grubunda 16 kadın, 11 erkek vardı, yaş ortalamaları  $39.07 \pm 10.57$  yıl idi. Kontrol grubundaki olguların kolesterol değeri  $186.6 \pm 42.3$  mg/dl, LDL  $117.1 \pm 31.6$  mg/dl, HDL  $52.1 \pm 19.6$  mg/dl, TG  $114.9 \pm 62.8$  mg/dl olarak saptandı. Olguların hassas CRP ( hCRP ) değeri  $4.1 \pm 2.6$  mg/dl, Homosistein  $11.1 \pm 5$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media ortalama kalınlığı  $0.66 \pm 0.08$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes  $487.9 \pm 223.6$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  olarak saptandı.

İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Kalan 56 hastanın 38'i erkek, 18'i kadındı. Hastalar benzer yaş ve cins, devam eden periton diyalizi süresi, lipit parametreleri özelliklerine göre iki gruba ayrıldı.

İzoflavon verilen grupta 30 hasta vardı. İki hasta GİS intoleransı sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Geriye kalan 28 hastayla çalışma tamamlandı. Yaş ortalamaları  $44 \pm 12$  ve devam eden PD süresi  $36.2 \pm 24.6$  aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $220.6 \pm 62.8$  mg/dl, LDL  $137.1 \pm 43.1$  mg/dl, HDL  $37.7 \pm 7.3$  mg/dl, TG  $228.1 \pm 146.5$  mg/dl olarak

saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $219 \pm 65.3$  mg/dl, LDL  $142.1 \pm 44.9$  mg/dl, HDL  $37.3 \pm 7.4$  mg/dl, TG  $227 \pm 187.6$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6.3 \pm 3.5$  mg/dl, Homosistein  $27.1 \pm 16.1$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $4.7 \pm 2.9$  mg/dl, Homosistein  $25.1 \pm 14.6$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $0.83 \pm 0.11$  mm iken, tedavi sonrası  $0.69 \pm 0.09$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $906.1 \pm 130.4$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $585.2 \pm 39$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Birinci grupta izoflavon alan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipid profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla, T – Testi,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ( $p = 0,02$ ) Hastaların tedavi öncesi sistolik kan basıncı  $131,8 \pm 26,8$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $87,1 \pm 18,8$  mmHg iken, tedavi sonrası sistolik kan basıncı  $123,4 \pm 23,8$  mmHg, diyastolik kan basıncı  $77,6 \pm 15,8$  mmHg olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1)..

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri**

	İzoflavon Öncesi	İzoflavon Sonrası	Plasebo Öncesi	Plasebo Sonrası	Kontrol
Cins (K/E)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	28 (9/19)	27 (16/11)
Yaş (yıl)	44±12	-	43±13	-	39±10.5
Periton diyalizi süresi (ay)	36.2±24.6	-	37.5±26	-	-
Sistolik KB (mmHg)	131.8±26.8	123.4±23.8	133.2±27.9	131.9±26.8	125.4±25.7
Diastolik KB (mmHg)	87.1±18.8	77.6±15.8	88.6±19.7	87.8±17.9	75.7±19.6
Kolesterol (mg/dl)	220.5±62.8	219±65.5	219.5±2.8	222.8±75.9	186.5±42
LDL (mg/dl)	137±43	142±44.9	138.1±42.1	140.9±64.8	117±31.6
HDL (mg/dl)	37.7±7.2	37.3±7.4	35.7±8.4	34.9±7.7	52.1±19.5
TG (mg/dl)	228±146	227±187	237.1±247	239±197.6	114±62.8
hCRP(mg/dl)	6.31±3.5	4.76±2.9	6.8±4.5	6.7±5.1	4±2.5
Homosistein (umol/l)	27.1±16	25±14.6	28.6±13.1	29.2±18.6	11.1±5
İntima media kalınlığı (mm)	0.83±0.11	0.69±0.09	0.85±0.1	0.87±0.1	0.66±0.08
Arteriyel stifnes (dyne/cm <sup>2</sup> $\times 10^{-6}$ )	906±130	585±39	931.3±166	929±148	487.9±223

hCRP: hassas CRP

Plasebo verilen grupta 28 hasta mevcuttu birinci grupta benzer yaş ve cins özelliklerine sahipti. Yaş ortalamaları  $43 \pm 13$  yıl ve devam eden PD süresi  $37.5 \pm 26$  aydı. Hastaların 19'u erkek, 9'u kadındı. Plasebo öncesi hastaların kolesterol değeri  $219.5 \pm 52.8$  mg/dl, LDL  $138.1 \pm 42.1$  mg/dl, HDL  $35.7 \pm 8.4$  mg/dl, TG  $237.1 \pm 247.7$  mg/dl olarak saptandı. Plasebo sonrası kolesterol değeri  $222.7 \pm 75.9$  mg/dl, LDL  $140.9 \pm 64.8$  mg/dl, HDL  $34.9 \pm 7.7$  mg/dl, TG  $239 \pm 197.6$  mg/dl. Plasebo öncesi hastaların hCRP değeri  $6.8 \pm 4.5$  mg/dl, Homosistein  $28.6 \pm 26.1$  umol/l idi. Plasebo sonrası hCRP değeri  $6.7 \pm 5.1$  mg/dl, Homosistein  $29.1 \pm 28.6$  umol/l idi. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı plasebo öncesi  $0.85 \pm 0.11$  mm, plasebo sonrası  $0.86 \pm 0.1$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $931,3 \pm 166,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $929.1 \pm 148.6$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi.

İkinci grupta plasebo alan hastaların plasebo öncesi ve plasebo sonrası lipid profillerinde, hCRP değeri, homosistein, intima media kalınlığı ve arteriyel stifnes değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan 11 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları  $49 \pm 10$  yıl ve devam eden PD süresi  $42.2 \pm 28.5$  aydı. Hastaların 6 erkek, 5 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $288.5 \pm 36.8$  mg/dl, LDL  $181.5 \pm 38.4$  mg/dl, HDL  $43.7 \pm 8.2$  mg/dl, TG  $284.2 \pm 163$  mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $269 \pm 58.5$  mg/dl, LDL  $176.5 \pm 28$  mg/dl, HDL  $39.6 \pm 7.7$  mg/dl, TG  $307 \pm 151$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6.2 \pm 4.1$  mg/dl, Homosistein  $27.7 \pm 14.7$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl, Homosistein  $25.3 \pm 15.6$  umol/l idi.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $1,22 \pm 0,13$  mm, tedavi sonrası  $0,98 \pm 0,1$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $1001,1 \pm 506,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $581,2 \pm 204$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl üzerinde olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı, arteriyel stifnes ve hCRP tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ , sırasıyla).

Birinci grupta izoflavon verilen 28 hasta vardı. Bu hastalardan tedavi öncesi total kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan 17 hasta ayrıca tekrar değerlendirildi. Yaş ortalamaları  $43 \pm 13$  yıl ve devam eden PD süresi  $38,8 \pm 29,5$  aydı. Hastaların 13 erkek, 4 kadındı. Tedavi öncesi hastaların kolesterol değeri  $167,5 \pm 18,8$  mg/dl, LDL  $104,5 \pm 13,4$  mg/dl, HDL  $33,7 \pm 4,2$  mg/dl, TG  $184,2 \pm 122$  mg/dl olarak saptandı. Tedavi sonrası kolesterol değeri  $179 \pm 47,5$  mg/dl, LDL  $119,5 \pm 35$  mg/dl, HDL  $33,6 \pm 5,1$  mg/dl, TG  $217 \pm 123$  mg/dl. Tedavi öncesi hastaların hCRP değeri  $6,1 \pm 3,1$  mg/dl, Homosistein  $29,3 \pm 18,7$  umol/l idi. Tedavi sonrası hCRP değeri  $5,8 \pm 3,3$  mg/dl, Homosistein  $27,3 \pm 14,6$  umol/l idi.

Karotisten ölçülen intima media kalınlığı tedavi öncesi  $1,15 \pm 0,07$  mm, tedavi sonrası  $0,97 \pm 0,09$  mm olarak saptandı. Karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnes tedavi öncesi  $900,1 \pm 896,1$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $631,2 \pm 186$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi. Kolesterol seviyesi 200 mg/dl altında olan hastaların izoflavon öncesi ve izoflavon sonrası lipit profillerinde, homosistein, arteriyel stifnes ve hCRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karotisten ölçülen intima media kalınlığı değerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,005$ ).

## TARTIŞMA

Kalp damar hastalıkları son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Serum lipit seviyesindeki bozukluklar aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur<sup>29</sup>. Birçok çalışmada, SAPD hastalarının hemodiyaliz hastalarına oranla daha aterojenik lipit profiline sahip olduğu görülmüştür<sup>30,31</sup>.

Epidemiyolojik kanıtlar batılı ülkelere göre güneydoğu Asya ülkelerinde SDBY hastalarındaki morbidite ve mortalitenin daha az olduğunu göstermiştir. Japonya'daki diyaliz hastalarındaki bir yıllık mortalite hızı Amerika'daki hastalardan %50 daha azdır<sup>32,33</sup>. Güneydoğu Asya ülkelerinde batılı ülkelere göre daha fazla soya fasulyesi tüketilmektedir. Soya proteinlerinin hipolipidemik ve antihipertansif etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca; kolesterol düşürücü, vasküler sağlığı geliştirici, kemik mineral dansitesini koruyucu ve menapozal semptomları azaltıcı etkileri de bulunmuştur<sup>34</sup>.

Yapılan çalışmalarda soya proteini tüketiminin serum kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı azalmaya ve HDL kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artışa neden olduğu bulunmuştur. Serum kolesterol ve LDL kolesterol değerlerindeki azalma olguların başlangıç kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Soya izoflavonları yapısal olarak östrojenlere benzerler, östrojen reseptörlerine bağlanarak benzer mekanizma ile serum kolesterolünü düşürüyor olabilirler<sup>35</sup>. Hiperlipidemik faktörler hemodiyaliz hastalarında yüksek kardiyovasküler mortalite riskine katkıda bulunur. Hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarında soya proteini alımının lipit düşürücü etkileri gösterilmiştir<sup>34,35</sup>. Shu-Tzu ve ark.'nın soy proteinlerinin normolipidemik ve hiperlipidemik hemodiyaliz hastalarındaki etkilerini araştırdıkları çalışmada, 19 hiperlipidemik ve 18 normolipidemik hemodiyaliz hastası çalışmaya alınmış, hastalara 12 hafta boyunca 30 gr/gün soy proteini verilmiştir. Hiperlipidemik grupta total kolesterol %18,6, trigliserid %43,1, LDL %25,8 azalırken, HDL'de %18 artış gözlenmiştir. Buna karşılık, normolipidemik hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanamamıştır<sup>38</sup>. Bizim çalışmamızda verilen soya proteini tedavisinin SAPD hastalarında lipit profili üzerine değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda hiperlipidemik grup ayrıca değerlendirildiğinde, tedavi sonrası hiperlipidemik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmamıştır. Bu çalışmada sürekli ayaktan periton diyalizi uygulayan hastalara 12 hafta süresince günde iki defa verilen izoflavon tablet tedavisinin anti-lipidemik etkilerinin dışında arteriyel sertlik ve inflamasyon üzerine etkisinin olup olmadığı da incelenmiştir.

Östradiol gibi soya izoflavonları da kalsiyum antagonisti mekanizmayla koroner arterleri

gevşetir<sup>16</sup>. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada soya izoflavonlarının endotelyum dilatasyonunu artırdığı ve koroner arterlerin kollajen tarafından indüklenen platelet aktivasyonunun oluşturduğu daraltıcı yanıtları baskıladığı görülmüştür<sup>39</sup>. Avustralya Melbourne Baker Medical Araştırma Enstitüsünde 21 menopozal kadına 10 haftadan fazla süreyle günlük 80 mg/gün izoflavon (45 mg genistein) verilmiş, yaşla azalan sistemik arteriyel elastikiyette, çalışma grubundaki kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında plaseboya göre anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Soya izoflavonlarının premenopozal ve menopozal kadınlarda arteriyel elastikiyet üzerine yararlı etkilerinin, hormon replasman tedavisi alanlardan daha iyi olduğu rapor edilmiştir<sup>17</sup>. Biz soya izoflavonu tedavisi sonrası arteriyel elastikiyette istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Arteriyel stifnes tedavi öncesi  $906.1 \pm 130,4 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$  ve tedavi sonrası  $585.2 \pm 39 \text{ dyne/cm}^2 \times 10^{-6}$  idi ( $p < 0.05$ ).

Güncel birçok çalışmada soya izoflavonlarının vasküler aktiviteye etki ederek kardiyoprotektif bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varılmıştır<sup>18,19</sup>. Üçlü karşılaştırmalı, kontrollü bir çalışmada hipertansif ve normotansif 60 postmenopozal kadına günlük 101 mg izoflavon içeren soya yemekleri verilmiş, kontrol diyeti alanlarla soya diyeti alanlar karşılaştırıldığında, diyete soya eklenmesinin hem hipertansif hem de normotansif bireylerde sistolik ve diyastolik kan basınçlarını düşürdüğü gösterilmiştir<sup>40</sup>. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Son dönem böbrek yetmezliğinde hCRP mortalitenin hem kardiyovasküler hem de diğer nedenleri için güçlü bir prediktörü olup oksidatif stres, vasküler kalsifikasyon ve endotelial disfonksiyonla yakından ilişkilidir<sup>41</sup>. Soya proteinlerinin mikrobisleyici komponenti olan izoflavonların birçok deneysel model ve hastalık durumlarında antiinflatuvar özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. Paolo Fanti ve ark.' yaptıkları bir çalışmada soya proteinlerinin hemodiyaliz hastalarındaki inflamasyon üzerine etkisini araştırmışlardır<sup>42</sup>. Çift kör plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmaya CRP > 10 mg/l olan 32 kronik hemodiyaliz hastası alınmış; bir gruba soya proteininden zengin diyet, kontrol grubuna ise soya proteini içermeyen süt bazlı bir diyet verilmiştir. Sekiz hafta sonunda soya proteininden zengin diyet

alan grupta bazale göre izoflavon seviyesi 5-10 kat artmıştı. Soya proteininden zengin diyet alan grupta CRP, interlökin-6 ve TNF-alfa istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşmüştü. Bu çalışma sonucunda, SDBY'de mortalitenin önemli sebeplerinden olan sistemik inflamasyonun önlenmesine yönelik soya proteinlerinin faydalı etkileri gösterilmiştir. Bu veri izoflavonlardan zengin soya proteinlerinin diyaliz hastalarında inflamasyon ve nutrisyonel durum üzerine faydalarının olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hCRP düzeylerinde izoflavon tedavisi ile tedavi öncesi duruma göre istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu izlendi. Soya ve izoflavonlar gibi fitoöstrojenlerden zengin olan soya ürünlerinin tüketiminin çok yönlü etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. İzoflavonların bu yararlı etkilerinin antioksidan aktivitelere bağlı olduğu düşünülmüştür. İzoflavonlar hücrelerdeki oksidatif hasardaki azalmayı antioksidan savunma mekanizmalarını uyarma gibi indirek yollarla da yapabilirler<sup>10</sup>. Birçok farmakolojik özelliklere sahip bir fitoöstrojen olan genisteinin anti-tümör, antioksidan ve anti-inflatuvar etkileri olduğu bildirilmektedir<sup>14,43</sup>.

Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin hazırlar. Yapılan pek çok klinik çalışma göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri koroner, serebral ve periferik damarlarda artmış aterosklerotik tutulum oranları ile birliktedir<sup>44</sup>. Homosistein seviyesinin renal yetmezlikte yükseldiğinin gösterilmesi nefrologların ilgisini çekmiştir. Serum homosistein seviyeleri ve serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmesine rağmen üremik hastalarda yüksek homosistein düzeyinin major sebebi homosisteinin azalmış renal atılımı olmayabilir. Homosisteinin hızlandırdığı aterosklerozun patolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Genetik hastalıklar ve nutrisyonel durum, homosistein prevalansını etkileyebilir. Bostom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üremik hastalarda böbrek yetmezliğinin etyolojisi, diyaliz süresi, diyaliz türü ve renal fonksiyonların homosistein seviyeleri üzerine bağımsız ve belirgin bir etki gösterdiğine dair hiçbir bulguya rastlamamışlardır<sup>45</sup>. Bizim çalışmamızda periton diyalizi hastalarında kontrol grubuna göre homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur. Periton diyalizi hastalarında izoflavon tedavisi öncesi ve sonrası homosistein

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşme saptanmıştır.

Böbrek yetmezlikli hastalarda, genel popülasyona göre karotid İMK ve plak sayısında artış görülmektedir<sup>46,47,48</sup>. Güvenilir ve invazif olmayan bir girişim olan B-mode ultrasonografinin kullanıma girmesi; klinik aterosklerozun teşhisi ve monitörizasyonuna olanak sağlamıştır<sup>49</sup>. Bizim çalışmamızda, Maeda ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde<sup>46</sup>; periton diyalizi hastalarında, kontrol grubuna oranla İMK'de belirgin artış saptanmıştır. Dolu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotid intima media kalınlığı hemodiyaliz grubunda  $0.73 \pm 0.1$  mm, SAPD grubunda  $0.75 \pm 0.1$  mm ve kontrol grubunda  $0.57 \pm 0.04$  mm saptanmıştır (105). Çalışmamızda karotisten ölçülen İMK tedavi öncesi  $0,83 \pm 0,11$  mm, tedavi sonrası  $0,69 \pm 0,09$  mm olarak saptandı. İzoflavon tedavisi sonrası periton diyalizi hastalarında İMK'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

Teede ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izoflavonların arteriyel stifnesi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya çift kör plasebo kontrollü randomize olarak 46 erkek, 34 bayan, 80 sağlıklı birey alınmıştır. Yaş ortalamaları 45–75 yıl arasında değişmekteydi. Katılımcılar 15 hafta boyunca izlenmiş. Olgulara 80 mg genistein ihtiva eden tabletler ya da plasebo tabletleri verilmiştir. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası arteriyel stifnesi, endotel fonksiyonları, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapılmış, çalışma sonucunda izoflavon kullanan grupta arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda SAPD hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arteriyel stifnesi anlamlı bir şekilde yüksekti ve izoflavon tedavisi sonrası arteriyel stifneste istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Çalışmamızda karotisten yapılan ölçümlerle hesaplanan arteriyel stifnesi tedavi öncesi  $906,1 \pm 130,4$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  iken tedavi sonrası  $585,2 \pm 39$  dyne/cm<sup>2</sup>  $\times 10^{-6}$  idi.

Sonuç olarak periton diyalizi hastalarında bulunan oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki dengesizlik inflamasyona ve kardiyovasküler morbidite mortaliteye sebep olmaktadır. Hipolipidemik, antihipertansif ve aterosklerozu önleyici özellikleri gösterilmiş olan soya izoflavonlarının periton diyalizi hastalarında güvenli bir şekilde kullanımını ile antioksidatif sistem üzerine olumlu etkiler elde edilerek inflamatuvar ve aterosklerotik süreç üzerine faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bulgularımızın hasta sayısının daha

fazla olduğu, daha uzun süreli, özellikle morbitite ve mortalite ile ilişkiyi belirleyecek başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S et al. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 1999;55:1536-42.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
3. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I et al. Mediterranean  $\alpha$ -linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343:1454-9.
4. Siamopoulos KC, Elisaf M. Is CAPD atherogenic? *Perit Dial Int.* 1997;17:227-31.
5. Zoccali C, Benedetto AF, Mallamaci F. Inflammation is associated with carotid arteriosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens.* 2000;18:1207-13.
6. Fritsche S, Steinhart H. Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. *Eur Food Res Technol.* 1999;209:153-79.
7. Stark A, Madar Z. Phytoestrogens a review of recent findings. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:561-72.
8. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys.* 1998;356:133-41.
9. Giles D, Wei H. Effect of structurally related flavones/isoflavones on hydrogen peroxide production and oxidative DNA damage in phorbol ester-stimulated HL-60 cells. *Nutr Cancer.* 1997;29:77-82.
10. Cai K, Wei F. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in senescent mice. *Nutr Cancer.* 1996;25:1-7.
11. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry.* 2002;60:205-11.
12. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987;262:5592-5.
13. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact.* 2000;17:261-89.
14. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm.* 2000;57:135-55.
15. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological in liposomal system. *Arc Biochem Biophys.* 1998;15:133-41.

16. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, MacLeod K et al. Plant derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1977-85.
17. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3392-8.
18. Chin-Dusting JP, Fisher IJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, et al. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implication for a cardioprotective role. *Br J Pharmacol.* 2001;133:595-605.
19. Nevala R, Paukku K, Korpela R, Vapaatalo H. Calcium-sensitive potassium channel inhibitors antagonize genistein- and daidzein-induced arterial relaxation in vitro. *Life Sci.* 2001;69:1407-17.
20. Ariyo AA, Villablanca AC. Estrogens and lipids: can HRT designer estrogens, and phytoestrogens reduce cardiovascular risk markers after menopause? *Postgrad Med.* 2002;111:23-30.
21. Raines EW. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesions. *J Nutr.* 1995;125:624-30.
22. Schonherr E, Kinsella MG, Wight TN. Genistein selectively inhibits platelet derived growth factor-stimulated versican biosynthesis in monkey arterial smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys.* 1997;339:351-61.
23. Vincent A, Ruan M, Fitzpatrick LA. Gender differences in the effect of genistein on vascular smooth muscle cells: a possible cardioprotective effect? *J Gen Specif Med.* 2001;4:28-34.
24. Pan W, Ikeda K, Takebe M, Yamori Y. Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr.* 2001;13:1154-8.
25. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol.* 2002;22:53-7.
26. Liu W, Song ZJ, Liang NC. Effect of genistein on aggregation and cytosolic free calcium in pig platelets *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998;19:54-542.
27. Schone NW, Guidry CA. Genistein inhibits reactive oxygen species (ROS) formation during activation of rat platelets. *The FASEB J.* 1996;10:43-50.
28. Wang X, Yanagi S, Yang C, Inatome R, Yamamura H. Tyrosine phosphorylation and Syk activation are involved in thrombin-induced aggregation of epinephrine-potentiated platelets. *J Biochem.* 1997;121:325-30.
29. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:67-72.
30. Özdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Turan M, Haberal M. Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2001;25:448-52.
31. Avram MM, Fein PA, Antignani A, Mittman N, Mushnick RA, Lustig AR et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med.* 1989;87:55-60.X
32. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007;10:2644-8.
33. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y et al. Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nation wide cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:899-904.X
34. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phyto-estrogens. *Obstet Gynecol.* 1996;87:897-904.
35. Aderson JW. Phytoestrogen effects in humans relative to risk for cardiovascular diseases, breast cancer, osteoporosis, and menopausal symptoms. Pavlik EJ (editor). *Estrogens, Progestins, and Their Antagonists.* Boston: Birkhauser. 1996;51-71.
36. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:151-7.
37. Ranich T, Bhathena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr.* 2001;11:183-93.
38. Chen S, Ferng S, Yang C, Peng S, Lee H, Chen JR. Variable effects of soy protein on plazma lipids in hyperlipidemic and normolipidemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1099-1106. X
39. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis.* 1998;9:759-64.
40. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2002;137:273-84.
41. Stenvinkel P, Lindholm B. C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it. *Blood Purif.* 2005;23:72-8.
42. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation--correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2239-46.



43. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact.* 2000;17:261-89.
44. Chauveau P, Chadeaux B. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.* 1993;43:72-7.
45. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalance, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.* 1997;52:10-20.
46. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Furasyo N, Shigematsu M et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2003;169:183-92.
47. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.* 1995;48:820-6.
48. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, Lautamatti V, Kallio T, Huhtala H et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure-the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis.* 2003;171:295-302.
49. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter and intra observer variability. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17:225-30.