

# Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Serum Tümör Nekroz Faktörü-Alpha Düzeyleri ile İnsülin Direnci İlişkisi

## Relationship Between Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels and Insulin Resistance in Patients with Chronic Renal Failure

Yrd.Doç.Dr. Turgay ULAŞ,<sup>a</sup>  
Uz.Dr. Taner BAŞTÜRK,<sup>b</sup>  
Uz.Dr. Tamer SAKACI,<sup>c</sup>  
Doç.Dr. Abdulkadir ÜNSAL,<sup>c</sup>  
Uz.Dr. Fatih BORLU<sup>d</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Şanlıurfa

<sup>b</sup>Nefroloji BD,  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>c</sup>Nefroloji Kliniği,

<sup>d</sup>İç Hastalıkları Kliniği  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.02.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yrd.Doç.Dr. Turgay ULAŞ  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD, Şanlıurfa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
turgayulas@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Kronik böbrek yetersizliği, sitokin düzensizliğinin olduğu kronik mikroenflamatuvar bir süreçtir ve artmış insülin direnci de bu hastalarda bilinen bir durumdur. Tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  da proinflamatuvar bir sitokindir ve bunun kronik böbrek yetersizliği hastalarında artmış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de bu çalışmayı, kronik böbrek yetersizliği hastalarında serum TNF- $\alpha$  düzeylerini, insülin direnci değerlerini ve bunların birbirleriyle olan ilişkisini araştırmak amacıyla planladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 15'i kadın, kronik böbrek yetersizliği olan 30 hasta (grup 1), kontrol grubu olarak 16'sı kadın 30 sağlıklı kişi (grup 2) olacak şekilde, toplam 60 hasta alındı. Hastalarda serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, TNF- $\alpha$ , açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri çalışıldı ve HOMA-IR düzeyleri hesaplandı. **Bulgular:** Glomerüler filtrasyon hızı değerleri ortalamaları grup 1 için  $42,05 \pm 24,60$  ml/dk ve grup 2 için  $106,67 \pm 17,10$  ml/dk, TNF- $\alpha$  değerleri sırasıyla grup 1 için  $57,65 \pm 42,2$  pg/ml ve grup 2 için  $18,25 \pm 7,90$  pg/ml olarak HOMA-IR değerleri grup 1 için  $3,71 \pm 2,56$  ve grup 2 için  $2,37 \pm 1,45$  olarak saptandı. Grup 1 ve grup 2'nin HOMA-IR ve TNF- $\alpha$  düzeyleri sırasıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,001$ ). Ancak TNF- $\alpha$  ile HOMA-IR'nin ikili korelasyonunda negatif veya pozitif yönlü ilişki saptanamadı ( $r = 0,091$ ,  $p = 0,634$ ). Yapılan regresyon analizinde TNF- $\alpha$  kronik böbrek yetersizliğinde bağımsız bir değişken olarak tespit edildi ( $p = 0,010$ ). **Sonuç:** Bu çalışmada, kronik böbrek yetersizliği olgularında insülin direnci bulunduğu ve dolaşımdaki TNF- $\alpha$  düzeyinin böbrek yetersizliği olmayan kontrollere göre daha yüksek olduğu fakat TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncine etki etmediği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci; böbrek yetmezliği, kronik; tümör nekroze edici faktör-alfa

**ABSTRACT Objective:** Chronic renal failure is a chronic microinflammatory process of cytokine dysregulation and increased insulin resistance is a known concept in these patients. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  is a proinflammatory cytokine and has been shown to increase in chronic renal failure patients in some studies. We planned this study to investigate TNF- $\alpha$  levels, insulin resistance values and interrelations in chronic renal failure patients. **Material and Methods:** A total of 60 subjects of whom 30 had chronic renal failure (15 females-group 1) and 30 were healthy controls (16 females-group 2) were included in the study. Serum creatinine, glomerular filtration rate levels, TNF- $\alpha$ , fasting plasma glucose, fasting insulin levels were studied and HOMA-IR was calculated. **Results:** Mean values of glomerular filtration rate were detected as follows; group 1:  $42.05 \pm 24.60$  ml/min and group 2:  $106.67 \pm 17.10$  ml/min, TNF- $\alpha$  values were found as group 1:  $57.65 \pm 42.2$  pg/ml and group 2:  $18.25 \pm 7.90$  pg/ml and HOMA-IR values were found as group 1:  $3.71 \pm 2.56$  and group 2:  $2.37 \pm 1.45$ . When HOMA-IR and TNF- $\alpha$  values of group 1 and 2 were compared respectively, a statistically significant difference was detected ( $p < 0.01$ ) ( $p < 0.001$ ). However a negative or positive relationship was not detected in bivariate correlation of HOMA-IR and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.091$ ,  $p = 0.634$ ). TNF- $\alpha$  was found to be an independent variable for chronic kidney disease in regression analysis ( $p = 0.010$ ). **Conclusion:** In this study, insulin resistance was present in subjects with chronic renal failure and level of TNF- $\alpha$  in circulation was higher compared to controls without chronic renal failure. However, TNF- $\alpha$  did not have an influence on insulin resistance.

**Key Words:** Insulin resistance; renal insufficiency, chronic; tumor necrosis factor-alpha

doi:10.5336/medsci.2011-23421

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):157-61

**K**ronik böbrek yetersizliği (KBY), sitokin düzensizliğinin olduğu, oksidatif stresin arttığı ve oksidatif hasara yanıtın azaldığı kronik mikroiinflatuar bir süreçtir.<sup>1-4</sup> Kronik düşük derecede enflamasyon diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörü olan hastalarda KBY'nin oluşmasına ve mevcut böbrek yetersizliğinin kötüleşmesine etki edebilir.<sup>5</sup> Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) da ilk olarak 1975 yılında, endotoksinin varlığında ortaya çıkan glikoprotein olarak tanımlanmış ve sonrasında da ateroskleroz gibi birçok yangısal yanıt durumlarında rol oynadığı tespit edilmiş bir yangısal sitokindir.<sup>6</sup> Yüksek duyarlı C-reaktif protein (CRP), TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 gibi kronik yangı göstergeleri, KBY hastalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngörme ile ilişkili bulunmuştur.<sup>7</sup>

KBY'li hastalarda üremik toksinlere bağlı olarak periferik dokularda, reseptör sonrası düzeyde insülin duyarlılığında azalma olduğundan dolayı insülin direnci oluşmaktadır.<sup>6</sup> İnsülin direnci ile TNF- $\alpha$  arasındaki ilişki ise hem diyabetik hem de nondiyabetik olgularda bildirilmiştir.<sup>8-10</sup> Fakat böbrek yetersizliği olan hastalarda, TNF- $\alpha$  düzeyleri ve bunun insülin direnci ile ilişkisi konusunda sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur.

Biz de bu çalışmada Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji polikliniğine başvuran KBY'li 30 hastada bir kronik yangı göstergesi olan TNF- $\alpha$  düzeyini, insülin direncini ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji polikliniğinde izlenmekte olan, diyalize girmeyen, evre 1-4 (Glomerüler filtrasyon hızı (GFH):15-90 mL/dk) KBY olan 15'i kadın 30 hasta (grup 1) ile 16'sı kadın 30 sağlıklı kişi GFR: 106,67  $\pm$  17,10 mL/dk (grup 2) olmak üzere toplam 60 kişi kesitsel olarak alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu ve hastanemiz lokal etik kurul onayları alındı. Hastaların primer hastalık nedenleri, başvuru anındaki verileri (serum üre, kreatinin, TNF- $\alpha$ , açlık kan şekeri, ürik asit, albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, hematokrit, açlık insülin, Vücut kitle indeksi (BKİ) ve "Homeostasis Model

of Assessment - Insulin Resistance"(HOMA-IR) değerlendirildi. Hastalar, KBY (grup 1) ve kontrol grubu (grup 2) olarak gruplandı.

### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Diabetes Mellitus (DM)
- Obezite ( BKİ >29 kg/m<sup>2</sup>)
- HCV(+) olan hastalar
- HBsAg(+) olan hastalar
- İmmünoşüpresif tedavi kullananlar
- Antihiperlipidemik ilaç kullananlar

Hastalar, hemogram ve demir parametrelerine göre oral ve parantal demir preparatları ile eritropoetin; kalsiyum ve fosfor dengelerine göre kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini; tansiyon takiplerine göre antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokerleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri ve diüretik kullanmaktaydılar.

Açlık kan şekeri, kolesterol, albümin, kalsiyum, fosfor düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile serum kreatinin düzeyi ise kinetik kolorimetrik yöntem ile tayin edildi. İnsülin düzeyleri elektrokemilüminesans immünoessey yöntemle, TNF- $\alpha$  immulite 2010 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü. HOMA-IR: (Açlık kan şekeri (mmol/L) x açlık insülin (mU/L)/22,5) formülü ile insülin direnci hesaplandı. HOMA-IR için, çalışmalardaki toplumların karakteristik değişkenlerinden dolayı evrensel kabul görmüş bir sınır değeri mevcut olmadığından, biz çalışmamızda Uzunlulu ve arkadaşlarının ülkemizde 1039 non-diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmadaki sınır değerini (2,34) kullandık.<sup>11</sup> GFH düzeyi Cockcroft-Gault formülü (Cockcroft-Gault formülü: (140-yaş) x vücut ağırlığı (kg)/72 x serum kreatinin (mg/dL) [Kadınlar için x 0,85]) ile hesaplandı.<sup>12</sup>

Bütün veriler SPSS 15.0 for Windows İstatistik Programı'na yüklendi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Parametrik verilerin analizinde Student's t-test uygulandı. P değeri 0,05'ten düşük ise anlamlı olarak kabul edildi.

Veriler arasında korelasyon analizi *Pearson Correlation Test* ile yapıldı. İnsülin direnci ile ilişkili bağımsız faktörlerin araştırılmasında *Binary Logistic Regression Analysis* uygulandı.

## BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması KBY olgularında  $53,47 \pm 14,07$  yıl, sağlıklı kontrollerde  $46,6 \pm 10,7$  yıl bulundu. Primer hastalık olarak; 18'inde (%60) hipertansiyon, 3'ünde (%9) obstrüktif üropati, 1'inde (%3) kronik glomerulonefrit, 1'inde (%3) polikistik böbrek hastalığı mevcutken 7 hastanın (%25) primer hastalığı bilinmiyordu.

Grup 1 ve grup 2'nin sırasıyla sistolik kan basınçları  $160,33 \pm 14,49$  mmHg ve  $124,6 \pm 6,28$  mmHg; diyastolik kan basınçları  $89,33 \pm 8,68$  mmHg ve  $78,33 \pm 5,92$  mmHg saptandı. GFH değerleri ortalamaları grup 1 için  $42,05 \pm 24,60$  mL/dk ve grup 2 için  $106,67 \pm 17,10$  mL/dk, BKİ ortalamaları grup 1 için  $24,6 \pm 3,28$  kg/m<sup>2</sup> ve grup 2 için  $23,7 \pm 1,60$  kg/m<sup>2</sup>, TNF- $\alpha$  değerleri sırasıyla grup 1 için  $57,65 \pm 42,2$  pg/mL ve grup 2 için  $18,25 \pm 7,90$  pg/mL olarak HOMA-IR değerleri grup 1 için  $3,71 \pm 2,56$  ve grup 2 için  $2,37 \pm 1,45$  olarak saptandı (Tablo 1, 2).

Grup 1 ve grup 2 HOMA-IR düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ) (Şekil 1). Grup 1 ve grup 2 TNF- $\alpha$  düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ) (Şekil 2). İki grubun TNF- $\alpha$ , HOMA-IR ve BKİ değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Grup1'e ait TNF- $\alpha$  ile HOMA-IR kıyaslandığında TNF- $\alpha$  ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r = 0,091$ ,  $p =$

**TABLO 1:** Hastaların klinik özellikleri.

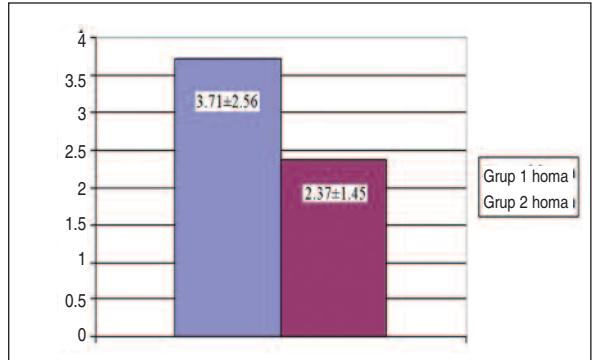
	Grup 1 (n= 30)	Grup 2 (n= 30)
Cinsiyet (erkek/kadın)	15/15	14/16
Yaş (yıl)	$53,4 \pm 14$	$46,6 \pm 10,7$
Hipertansiyon süresi (yıl)	$7,24 \pm 4,0$	-
Ağırlık (kg)	$81,5 \pm 9,8$	$68,2 \pm 7,8$
Sistolik tansiyon (mmHg)	$160,33 \pm 14,49$	$124,6 \pm 6,28$
Diyastolik tansiyon (mmHg)	$89,33 \pm 8,68$	$78,33 \pm 5,92$
VKİ* (kg/m <sup>2</sup> )	$24,66 \pm 3,280$	$23,78 \pm 1$

\* VKİ: Vücut kitle indeksi.

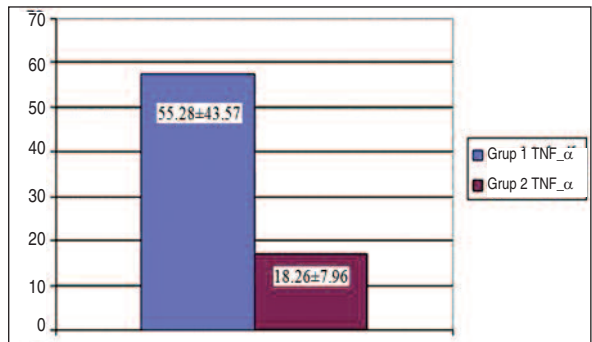
**TABLO 2:** Hastaların biyokimyasal verileri.

	Grup1 (s=30)	Grup2 (s=30)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$95,63 \pm 10,470$	$93,63 \pm 14,796$	$>0,05$
Kreatinin (mg/dl)	$2,187 \pm 0,856$	$0,7790 \pm 0,117$	$<0,001$
Total kolesterol (mg/dl)	$206,43 \pm 45,195$	$193,80 \pm 46,684$	$>0,05$
LDL (mg/dl)	$130,95 \pm 43,19$	$119,01 \pm 35,915$	$>0,05$
GFH (ml/dk)	$42,054 \pm 24,688$	$106,678 \pm 17,156$	$<0,001$
HOMA-IR	$3,714 \pm 2,562$	$2,371 \pm 1,456$	$<0,01$
Açlık İnsülin ( $\mu$ U/ml)	$15,44 \pm 9,91$	$10,07 \pm 5,503$	$<0,01$
HbA1c (%)	$5,132 \pm 0,512$	$5,25 \pm 0,383$	$>0,05$
TNF-alfa (pg/ml)	$55,283 \pm 43,573$	$18,259 \pm 7,966$	$<0,001$

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; GFH: Glomeruler filtrasyon hızı; HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insülin direnci; HbA1c: Glikolize hemoglobin; TNF-alfa: Tümör nekrozu faktörü-alfa (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

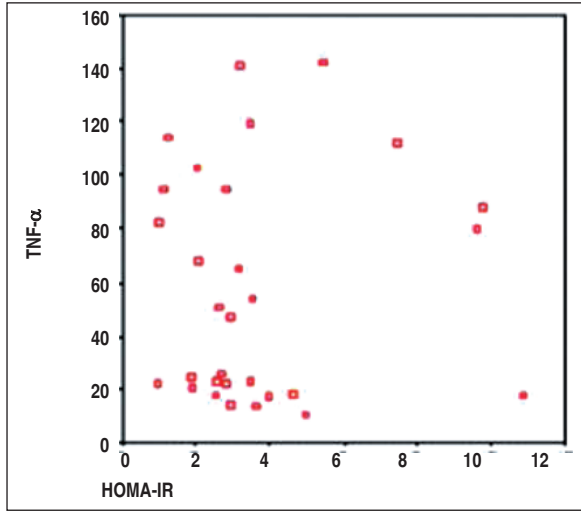


**ŞEKİL 1:** Grup 1 ve grup 2 HOMA-IR düzeyleri karşılaştırılması ( $p < 0,01$ ). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



**ŞEKİL 2:** Grup 1 ve grup 2 TNF- $\alpha$  düzeyleri karşılaştırılması ( $p < 0,001$ ). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

0,634) (Şekil 3). Sadece grup 1 için HOMA-IR ile BKİ arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ( $r = 0,456$ ,  $p = 0,011$ ). Bağımsız değişkenler olan HOMA-IR ve TNF- $\alpha$  tüm olgularda lojistik regres-



ŞEKİL 3: TNF- $\alpha$  ile HOMA-IR korelasyonu ( $r=0,091$ ,  $p=0,634$ ). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

yon analizi ile incelendiğinde, TNF- $\alpha$ 'nın KBY hastalığının bağımsız bir değişkeni olduğu tespit edildi (Odds oranı= 0,069, %95 Güven aralığı= 1,017-1,128,  $p=0,010$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışma, KBY olgularında TNF- $\alpha$  düzeylerinin ve insülin direncinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermekle beraber, TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncine etki etmediğini ortaya koymuştur.

KBY hastaları gelişmiş oksidasyon protein ürünlerinin ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin birikmesi ile birlikte yüksek düzeyde TNF- $\alpha$ 'ya sahiptir.<sup>1-4,13,14</sup> Sonkar ve ark., KBY hastalarında TNF- $\alpha$  düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca, Yeo ve ark. da 543 Tip 2 diyabetes mellituslu KBY'li hastada TNF- $\alpha$ 'nın, böbrek yetersizliği olmayan kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve kronik yangı göstergelerinden olan TNF- $\alpha$ 'nın KBY gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.<sup>5</sup> Hiperinsülinemi, KBY'li hastalarda bilinen bir bulgudur. Araştırmacılar, HOMA-IR'ye dayalı hiperinsülinemi ve insülin direncinin hafif-orta böbrek yetersizliği olan yetişkinlerde görüldüğünü göstermişlerdir.<sup>15-19</sup> Bizim çalışmamızda da, hem TNF- $\alpha$  düzeyleri hem de insülin direnci KBY'li hastalarda

sağlıklı kontrollere göre daha yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

TNF- $\alpha$  ile insülin direnci arasındaki ilişki tartışmalıdır. Nilsson ve ark., insüline bağımlı olmayan DM hastası yaşlı beyaz erkeklerde insülin duyarlılığının plazma TNF- $\alpha$  düzeyi ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur.<sup>10</sup> Diğer yandan bir grup araştırmacı, insüline bağımlı olmayan DM hastalarının diyabetik olmayan çocuklarında insülin duyarlılığı ile TNF- $\alpha$  arasında korelasyon saptamamıştır.<sup>8,10,20</sup> KBY hastalarında artmış TNF- $\alpha$  düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu, sadece, 6-21 yaş arasındaki 43 hastadan oluşan çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada KBY'li hastalarda TNF- $\alpha$  insülin direncindeki artış ile birlikte erken dönem kardiyovasküler riski göstermesi açısından önemli olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu hastalarda insülin direncinin önlenmesi amacıyla TNF- $\alpha$ 'nın tedavide hedef olarak gösterilebileceği ve bunun da daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Bu raporların istikrarlı olmayışının nedeni olasılıkla TNF- $\alpha$ 'nın endokrin bir faktör değil adipoz doku tarafından üretilip kas dokusunu hedef alan parakrin bir faktör olmasıdır.<sup>8,22,23</sup> Buna ek olarak TNF- $\alpha$ , dolaşımında çözünür bir reseptöre bağlıdır ki bu reseptör biyolojik aktivitesini inhibe ediyor olabilir. Bu durum da TNF- $\alpha$  etkisinin primer olarak lokal olduğunu göstermektedir.<sup>8,24</sup> Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR ile TNF- $\alpha$  arasında negatif veya pozitif yönlü bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0,091$ ).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda KBY olgularında artmış bir yangı göstergesi olan TNF- $\alpha$ 'nın artmış insülin direncine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Muhtemelen kronik yangısal süreç TNF- $\alpha$  değerlerinin yükselmesine ve bağımsız bir gösterge olarak görülmesine yol açmıştır ve bizim çalışmamızdaki yükselme, kronik inflamatuvar sürecin dolaylı bir yansıması ve bu sürecin varlığının destekçisi sayılabilir. Fakat, TNF- $\alpha$ 'nın insülin direncine etkisinin olmadığını gösteren bu çalışmanın, hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile irdelemesi gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Kaysen GA. Association between inflammation and malnutrition as risk factors of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2006;24(1):51-5.
2. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1549-57.
3. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67(4):1216-23.
4. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65(3):1009-16.
5. Yeo ES, Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Kim WY. Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and C-reactive protein (CRP) are positively associated with the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Yonsei Med J* 2010;51(4):519-25.
6. Sonkar GK; Usha, Singh RG. Evaluation of serum tumor necrosis factor alpha and its correlation with histology in chronic kidney disease, stable renal transplant and rejection cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(6):1000-4.
7. Yıldız G, Yılmaz A, Nur N, Aydın H, Kayataş M. [Leptin as inflammatory markers in dialysis patients]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(5):1482-6.
8. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 2000;22(6):595-606.
9. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95(5):2409-15.
10. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(8):1199-202.
11. Uzunlulu M, Oğuz A, Aslan G, Karadağ F. Cut-off values for waist circumference in Turkish population: is there a threshold to predict insulin resistance? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37(Suppl 6):17-23.
12. Papaioannou A, Ray JG, Ferko NC, Clarke JA, Campbell G, Adachi JD. Estimation of creatinine clearance in elderly persons in long-term care facilities. *Am J Med* 2001;111(7):569-73.
13. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994;45(3):890-6.
14. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161(5):2524-32.
15. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):469-77.
16. Mak RH. Insulin secretion and growth failure in uremia. *Pediatr Res* 1995;38(3):379-83.
17. Buyan N, Bideci A, Ozkaya O, Ortac E, Bakkaloglu S, Gonen S, et al. Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(3):192-6.
18. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K, et al. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006;10(1):67-73.
19. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Schaefer F, Bettendorf M, Tönshoff B, et al. Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *Pediatr Res* 1998;43(2):209-15.
20. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulation levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):964-71.
21. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatr Nephrol* 2007;22(10):1751-6.
22. Kellerer M, Rett K, Renn W, Groop L, Häring HU. Circulating TNF-alpha and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 1996;28(12):737-43.
23. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CPD571) on insulin sensitivity and glysemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996;45(7):881-5.
24. Engelberts I, Stephens S, Francot GJ, van der Linden CJ, Buurman WA. Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids. *Lancet* 1991;338(8765):515-6.