

Periton Diyaliz Hastalarında Serum Ürik Asit ve 25-Hidroksivitamin D Seviyesi Arasındaki İlişki

The Association Between Serum Uric Acid and 25-Hydroxyvitamin D in Peritoneal Dialysis Patients

ÖZ

AMAÇ: Periton diyaliz (PD) hastalarında, serum 25-hidroksivitamin D seviyesinin düşüklüğü kardiyovasküler olay riskinin artışıyla ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hiperürisemi, mortalite oranında artış ile birlikte. Çalışmamızın amacı, PD hastalarında serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D arasında bir ilişki olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya 48 PD hastası dahil edildi. Her bir hastanın serumundan ürik asit ve 25-hidroksivitamin D eş zamanlı tayin edildi. Hastaların ortalama serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D seviyesi birbirleriyle karşılaştırıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Periton diyalizi hastalarında, ortalama serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptandı ($p=0,003$; $r=0,427$).

SONUÇ: PD hastalarında serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D seviyesi, diyet uyumsuzluğunun bir göstergesi olabilir. PD hastalarında bu iki serum belirteci arasında bir ilişkinin gösterilebilmesi için daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Ürik asit, 25-hidroksivitamin D, Periton diyalizi

ABSTRACT

OBJECTIVE: In peritoneal dialysis (PD) patients, a low level of serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an increased risk of cardiovascular events. Hyperuricemia is also associated with an increased mortality rate in chronic kidney disease patients. The aim of our study was to determine whether there was a relationship between serum uric acid and 25-hydroxyvitamin D in PD patients.

MATERIAL and METHODS: A total of 48 PD patients were included in the study. Uric acid and 25-hydroxyvitamin D were determined simultaneously in each patient's serum. Mean serum uric acid and 25-hydroxyvitamin D levels of the patients were compared with each other. The cases where the P-value was below 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: There was a statistically significant positive correlation between mean serum uric acid and 25-hydroxyvitamin D levels in PD patients ($p=0.003$; $r=0.427$).

CONCLUSION: Serum uric acid and 25-hydroxyvitamin D levels in peritoneal dialysis patients may be indicative of dietary incompatibility. Prospective studies involving more patients are needed in PD patients to prove a relationship between these two serum markers.

KEY WORDS: Uric acid, 25-hydroxyvitamin D, Peritoneal dialysis

Serkan BAKIRDÖĞEN¹

Necmi EREN²

Sibel GÖKÇAY BEK³

Sara YAVUZ⁴

Mehmet TUNCA⁵

- 1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- 2 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- 3 Kocaeli Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye
- 4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon, Türkiye
- 5 Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.



Geliş Tarihi : 31.10.2017

Kabul Tarihi : 16.02.2018

Yazışma Adresi:

Serkan BAKIRDÖĞEN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama

Hastanesi, Nefroloji Bölümü

Çanakkale, Türkiye

Tel : +90 286 262 01 03

E-posta : serkanbakirdog@hotmai.com

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve onların yol açtığı istenmeyen olaylar en

önemli morbidite ve mortalite sebebidir (1). Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda serum ürik asit seviyesinin yüksekliği, mortalite artışı ile birlikte (2). Serum ürik

asit yüksekliği, kronik böbrek hastalığı gelişimi riskini de artırmaktadır (3). Böbreklerde bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi, 25-hidroksivitamin D'yi aktif hormon olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürür (4). Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden başlayarak serum 25-hidroksivitamin (özellikle 1,25-dihidroksivitamin) D düşüklüğü çok sık görülür ve eksikliğin derecesi, hastalık progresyonu ile ilişkilidir (5). Periton diyalizi (PD) hastalarında düşük serum 25-hidroksivitamin D seviyesi, kardiyovasküler olay riskinin artışıyla ilişkilidir (6).

Primer gut hastalarında serum 1,25-dihidroksivitamin D seviyesi düşük bulunmuştur. Aynı hastaların bir yıl süreyle allopurinol ya da benzbromaron ile tedavisi, serum 1,25-dihidroksivitamin D seviyesinin artmasına yol açmıştır (7). Yapılan deneysel bir çalışmada ürik asit, 1-alfa hidroksilaz enzimini in vitro ve in vivo baskılamıştır (8). Postmenopozal kadınlarda serum ürik asit yüksekliği, vitamin D eksikliği ile birlikte bulunmuştur (9). KBH olmayan (glomerül filtrasyon hızı>60 ml/dk) hastalarda yapılan bir çalışmada, hiperüriseminin vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Çalışmamızın amacı, PD hastalarında serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Standart bir sürekli ayaktan periton diyalizi programında olan 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2009 yılının Ocak ve Aralık ayları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğine başvuran PD hastaları arasından rastgele seçilmiştir. Hastalar haftanın her günü, günde 4-5 kez iki litrelik periton diyaliz solüsyonları ile değişim yapmaktaydı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Araştırma için gönüllü, yaşın 18-70 arasında bulunması ve en az 3 ay süreyle PD yapıyor olmak.

Dışlanma kriterleri: Gut hastası olmak ve son bir ay içinde hastaneye yatış öyküsü.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı (Proje No: 2011/6, Karar No: 2/6, Onay Tarihi: 10.01.2011) alındıktan sonra katılan tüm hastalardan yazılı onam belgesi elde edilmiştir. Nefroloji polikliniğine başvuran her bir hastadan en az 8 saatlik açlığı takiben rutin biyokimyasal belirteçler için belirli miktarda kan alınmış ve sonuçlar merkez laboratuvarında tayin edilmiştir. Serum ürik asit, enzimatik kolorimetrik metod (Abbot Aeroset, Abbot Laboratories, IL 60064/USA); 25-hidroksivitamin D ise ELISA (Immundiagnostik AG/Germany) ile ölçülmüştür. Hasta serumlarındaki ürik asit ve 25-hidroksivitamin D seviyesi eş zamanlı olarak tayin edilmiştir. Günlük idrar çıkışı 200 ml'den fazla olan hastaların rezidüel renal fonksiyonu (RRF) bulunduğu; az olanların ise bulunmadığı kabul edilmiştir. Her bir hastanın malnütrisyon inflamasyon skoru (M.I.S) araştırıcı tarafından kaydedilmiştir (11).

İSTATİSTİK ANALİZ

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 19.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Hasta grubunda sürekli değişkenler arasındaki ilişki incelenirken normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman's korelasyon testi ve kategorik değişkenler için Kendall's korelasyon testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 48 PD hastası (23 kadın) dahil edildi. Hastaların KBH etiyolojisi Tablo I, laboratuvar bulgular ile klinik özellikleri Tablo II'de verilmiştir.

PD hastalarının 38 tanesinde (%79,2) RRF mevcut olup 10'unda (%20,8) yoktu. Tedavi amaçlı olarak hastaların 18'i (%37,5) kalsitriol, 17'si (%35,4) kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı ilaç, 7'si (%14,5) furosemid, 2'si (%4,2) sevelamer ve 1'i (%2,1) sinakalset kullanmaktaydı; allopurinol veya kolekalsiferol kullanan hasta yoktu. PD hastalarının üçünde serum 25-hidroksivitamin D seviyesi<5 ng/ml saptandı; 20 hastanın serum seviyesi 5-15 ng/ml ve 25 hastanın da 15-30 ng/ml arasında ölçüldü.

PD hastalarının ortalama serum ürik asit seviyesinin, 25-hidroksivitamin D seviyesi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptandı (p=0,003, r=0,427). Ortalama serum ürik asit ve fosfat seviyesinin karşılaştırılmasında da istatistiksel anlamlı pozitif ilişki bulundu (p=0,014, r=0,359).

Ortalama serum ürik asit seviyesinin, parathormon seviyesi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,205, r=0,188). Ortalama serum ürik asit seviyesi ve kalsitriol kullanımı arasında da istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (p=0,469, r=-0,089). Hastalardaki ortalama serum ürik asit ile albümin

Tablo I: Hastalarda KBH etiyolojisi.

Etiyoloji	n (%)
Hipertansif nefropati	25 (52,1)
Diyabetik nefropati	11 (22,9)
Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	3 (6,3)
Ürolojik sebepler	3 (6,3)
Kronik glomerulonefrit	2 (4,2)
Amiloidoz	2 (4,2)
Sebebi bilinmeyen	2 (4,2)
Toplam	48 (100)

seviyesinin karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p=0,105$, $r=0,24$) Ortalama serum ürik asit seviyesi ile M.İ.S karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p=0,088$, $r=-0,252$). Ortalama serum ürik asit seviyesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,004$, $r=0,414$).

PD hastalarının serumunda, ortalama 25-hidroksivitamin D ve albümin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,034$, $r=0,307$). Ortalama 25-hidroksivitamin D seviyesinin VKİ ile karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p=0,333$, $r=0,143$).

TARTIŞMA

Stabil kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kısa süreli uygulanan allopurinol tedavisi, plazma ürik asidi baskılamış ve 1,25-dihidroksivitamin D seviyesini artırmıştır (12). W. Chen ve ark.nın yaptıkları deneysel bir çalışmada, serum seviyesine ve zamana bağlı olarak akut hipertüriseminin, insan proksimal tubulus hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz mRNA ve protein ekspresyonunu azalttığı gösterildi; bu etki, nüklear faktör kappa beta (NF κ B) aktivasyonu ile sağlandı (8). İnsan embriyonik

böbrek hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz promotör, NF κ B tarafından baskılanmıştır (13).

Serum 25-hidroksivitamin D seviyesi, vücuttaki vitamin D durumu için göstergedir (14). Sağlıklı, orta yaşlı erkek ve kadınlarda düşük vitamin D durumunun fiziksel inaktivite, obezite ve düşük vitamin D alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında 25-hidroksivitamin D eksikliği pek çok faktöre (inaktivite, güneş ışınından yetersiz faydalanma, D vitamini içeren besinlerin az tüketimi ve deriden yetersiz sentez) bağlıdır (16). PD hastalarında hem 25-hidroksivitamin D hem de vitamin D bağlayan proteininin periton sıvısından kaybına bağlı olarak serum seviyesi düşmektedir (17). Bae ve ark.nın yaptığı gözlemsel bir çalışmada, diyaliz hastalarının serum ürik asit seviyesinin nutrisyonel durum ile ilişkili olduğu saptandı (18). Doğada fosfor, proteinden zengin besinlerde bulunur. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda diyetle yüksek protein alımı hiperfosfateminin kötüleşmesine yol açabilir (19). Çalışmamızda, PD hastalarında hem ortalama serum ürik asit ile 25-hidroksivitamin D seviyesi hem de ortalama serum ürik asit ile fosfat seviyesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişkinin belirlenmiş olması, bu iki belirtecin (25-hidroksivitamin D ve ürik asit) diyet uyumsuzluğunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, ortalama serum 25-hidroksivitamin D ile albümin seviyesi ve ürik asit seviyesi ile VKİ arasında da istatistiksel anlamlı pozitif ilişkinin saptanmış olması, hastalardaki diyet uyumsuzluğunu desteklemektedir.

Tablo II: PD hastalarının laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri.

	Ortalama \pm Standart sapma
Yaş (yıl)	53,0 \pm 13,7
Diyaliz süresi (ay)	32,1 \pm 27,2
Total Kt/V (hafta)	2,6 \pm 1,2
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2 \pm 4,6
M.İ.S	5,1 \pm 3,5
Serum BUN (mg/dl)	49,6 \pm 17,8
Serum kreatinin (mg/dl)	9,9 \pm 18,7
Serum ürik asit (mg/dl)	5,4 \pm 1,1
Serum albümin (g/dl)	3,5 \pm 0,3
Serum CRP (mg/dl)	1,3 \pm 2,0
Serum 25-hidroksivitamin D (ng/ml)	15,5 \pm 7,0
Serum parathormon (pg/ml)	313,1 \pm 352,2
Serum kalsiyum (mg/dl)	8,9 \pm 0,8
Serum fosfat (mg/dl)	4,4 \pm 1,2
Serum alkalin fosfat (U/L)	105,8 \pm 53,1
Hemoglobin (g/dl)	11,1 \pm 1,6
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	134 \pm 46
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	80 \pm 20

Literatürde, diyabetik nefropatili hastalar üzerinde yapılan ve serum 25-hidroksivitamin D seviyelerindeki azalmanın ürik asit seviyelerinde de azalma ile birlikte olduğunun ortaya konulduğu retrospektif bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların % 90'ından fazlasında evre 1 ve 2 kronik böbrek hastalığı mevcuttu (20). Daha önce yapılan bir çalışmada, farklı olarak, stabil kronik böbrek yetmezliğinde serum ürik asidin baskılanmasının 25-hidroksivitamin D seviyesinde değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır (12). Çalışmamızda, PD hastalarının serumunda ürik asit ve 25-hidroksivitamin D arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki bulduk.

Normal renal fonksiyona sahip otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada, serum ürik asit seviyesindeki yüksekliğin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan başka bir çalışmada, serum 25-hidroksivitamin D seviyesindeki düşmenin endotel disfonksiyonuna yol açabildiği saptanmıştır (22). Kronik böbrek hastalığı hastalarında serum ürik asit yüksekliği ve 25-hidroksivitamin D düşüklüğü endotel disfonksiyonunun göstergesi olabilir. Çalışmamızda, PD hastalarında endotel disfonksiyonu araştırılmamıştır. Diyaliz hastalarında endotel disfonksiyonu ile serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin seviyesi arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulabilmesi için daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızı sınırlayan bazı faktörler olmuştur. Hasta serumunda 1,25-dihidroksivitamin D, homosistein ve Fibroblast Growth Factor-23 seviyesi tayin edilememiştir; hastaların alkol ve tütün tüketimi, fiziksel aktiviteleri, diyetteki kalsiyum, vitamin D alımı ve güneş ışınına maruziyeti sorgulanamamıştır. Serum 25-hidroksivitamin D tayini için hastalardan kan örneği alınırken belirli bir mevsim farkı gözlemlenmemiştir. Ayrıca sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu da mevcut değildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda, PD hastalarında serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D arasında pozitif yönde ve istatistiksel anlamlı bir ilişki saptadık. PD hastalarında serum ürik asit ve 25-hidroksivitamin D, diyet uyumsuzluğunun göstergesi olabilir. PD hastalarında bu iki serum belirteci arasında bir ilişkinin gösterilebilmesi için daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998;11:239-245
2. Xia X, Luo Q, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F: Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2016;65:1326-1341
3. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P: Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;15:122
4. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
5. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38
6. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, Sea MM, Woo J: Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: A 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1631-1638
7. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Yamakita J, Hiqashino K: Decreased serum concentrations of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in patients with gout. *Metabolism* 1998;47:336-338
8. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspá M, Smits G, Chonchol M, Johnson RJ, Jalal D: Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism* 2014;63:150-160
9. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y: Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. *PLOS One* 2013;8:e61159
10. Takır M, Solak Y, Ereğ A, Köstek O, Oral A, Elçioğlu ÖC: Association between elevated serum uric acid and vitamin D insufficiency among the middle-aged and elderly population. *Turk Neph Dial Transpl* 2016;25:182-186
11. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition-inflammation score correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1251-1263
12. Vanholder R, Patel S, Hsu CH: Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035-1038
13. Ebert R, Jovanovic M, Ulmer M, Schneider D, Meissner-Weigl J, Adamski J, Jakob F: Down-regulation by nuclear factor κ B of human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 2004;18:2440-2450
14. Holick MF: Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78
15. Brock K, Huang WY, Fraser DR, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, McCarty C, Ziegler RG, Graubard B: Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:462-466
16. Jacob AL, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW: Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr* 1984;114:1313-1319
17. Aloni Y, Shany S, Chaimovitz C: Losses of 25-hydroxyvitamin D in peritoneal fluid: Possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1983;9:82-86
18. Bae E, Cho HJ, Shin N, Kim SM, Yang SH, Kim DK, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, Kim YS, Lee H: Lower serum uric acid level predicts mortality in dialysis patients. *Medicine* 2016;95:e3701
19. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD: Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:519-530
20. Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Solak Y, Tamer A: The association of vitamin D status and vitamin D replacement therapy with glycemic control, serum uric acid levels, and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Med Princ Pract* 2017;26:146-151
21. Kocyyigit I, Yilmaz MI, Orsçelik O, Sipahioglu MH, Unal A, Eroglu E, Kalay N, Tokgoz B, Axelsson J, Oymak O: Serum uric acid levels and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2013;123:157-164
22. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F: Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: Potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620