

Böbrek Hastalıklarında Beslenme Durumunun Saptanması

Nutritional Assessment in Kidney Diseases

Perim F. Türker¹

Geliş tarihi/Received: 20.03.2018 • Kabul tarihi/Accepted: 05.12.2018

ÖZET

Kronik böbrek hastalıkları insidansı ve prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansında iki kat, prevalansında beş kat artış gözlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden üremik sendrom iştah kaybıyla, azalmış oral besin alımıyla sonuçlanan gastrointestinal yan etkilerle, metabolik asidoz, endokrin etmenler, üremik toksisite, protein katabolizmasının başlamasıyla ilişkilidir. Malnütrisyon SDBY olan hastalarda önemli bir sorundur. SDBY tanısı konmuş hastalarda protein nereji malnütrisyonunun (PEM) bulunma oranı hemodiyaliz (HD) hastalarında %18-75, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) hastalarında %10-50 arasındadır. Protein enerji malnütrisyon varlığı SDBY’de artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Malnütrisyon sık görüldüğü için, beslenme durumunun periyodik olarak değerlendirilmesi, erken tanı ve uygun tedavide böbrek hastalarının rutin bakımının bir parçasıdır. Bu derleme makalede, böbrek hastalıklarında beslenme durumu saptama durumlarına odaklanılacaktır.

Anahtar kelimeler: Böbrek hastalıkları, malnütrisyon, beslenme durumu

ABSTRACT

The incidence and prevalence of chronic kidney diseases is increasing globally. According to the data of the Turkish Nephrology Society, end stage renal disease (ESRD) incidence was increased two times and prevalence was increased five times in the last 10 years in Turkey. Uremia decreases appetite and causes reduced food intake that is related with its negative effects on the gastrointestinal system function metabolic acidosis, endocrine factors, uremic toxicity, induction of protein catabolism, etc. Protein energy malnutrition(PEM) is an important problem in ESRD. PEM rates of the hemodialysis and peritoneal dialysis patients are 18-75% and 10-50%, respectively. Protein energy malnutrition in ESRD is strongly related with increased morbidity and mortality. As a result of the frequency of malnutrition, periodic assessment of nutritional status should be part of the routine care of kidney patients to permit early recognition and the institution of appropriate therapy. In this review article, we focus on nutritional assessment in chronic kidney disease.

Keywords: Kidney diseases, malnutrition, nutritional assessment

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalıkları insidansı ve prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistemi (USRDS) 2013 yılı verilerine göre Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) insidansı nokta milyon nüfus başına 238, prevalansı ise 870 olarak saptanmıştır. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre son 10 yılda ülkemizde SDBY insidansında iki kat, prevalansında beş kat artış gözlenmiştir (1,2). SDBY olan hastalarda azalmış yaşam kalitesi ve sağkalmın yanında yüksek morbidite ve mortalite oranları vardır (3). Ülkemizdeki hastaların yıllık mortalite oranları ise %9.4 olarak bildirilmiştir (2). Kronik böbrek yetmezliğine eşlik eden üremik sendrom iştah kaybıyla, azalmış oral besin alımıyla sonuçlanan gastrointestinal yan etkilerle, metabolik asidoz, endokrin etmenler, üremik toksisite, protein katabolizmasının başlamasıyla ilişkilidir. SDBY’de sistemik komplikasyonlar nedeniyle mortaliteye yol açan nedenlerden biri kardiyovasküler hastalıklar olarak belirtilmiştir. Bunun dışında, protein enerji malnütrisyonu da özellikle diyaliz hastalarında mortalite ve morbidite için önemli bir risk etmenidir (3).

Böbrek işlevlerinin ilerleyici kaybı ile volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, endokrin ve hormonal bozukluklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, anemi, renal osteodistrofi, asidozis, ödem, beslenme bozuklukları olan malnütrisyona gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar (4). Bu derleme makalede, böbrek hastalıklarında beslenme durumu saptama durumlarına odaklanılacaktır.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Malnütrisyon

Protein enerji malnütrisyonu (PEM) varlığı son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda sık saptanan bir bulgudur. SDBY tanısı konmuş hastalarda PEM’in bulunma oranı hastanın malnütrisyonunu belirlemek için kullanılan yöntemlerin seçimine göre değişmekle birlikte hemodiyaliz (HD) hastalarında %18-75, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) hastalarında %10-50 arasındadır. Protein enerji malnütrisyon

varlığı SDBY’de artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (5,6). Yapılan bir çalışmada diyaliz tedavisi gören hastalarda düşük serum albümin ve kan üre azot (BUN) düzeyi ile mortalite arasında bağlantı olduğu belirtilmiştir (7). Diyaliz hastalarında hipoalbümineminin primer nedeni malnütrisyondur (8). Diyalize giren hastalarda diyaliz öncesi serum albümin değerinin 3.4 g/dL, kreatinin değerinin 8 mg/dL altında olması, ideal vücut ağırlığına göre %10’dan fazla ağırlık kaybı, biyokimyasal parametrelerin malnütrisyonu göstermesi, diyet ile protein alımının günlük 0.8 g/kg ve enerji alımının 25 kkal/kg/gün altında oluşu malnütrisyonu tanımlayan bulgulardır. Malnütrisyon, ayrıca protein, enerji ve diğer besin öğelerinin alımı, kayıplar ve gereksinimler arası dengesizlikler sonucu oluşan bir tablo olarak da tanımlanabilir (9).

Kronik böbrek yetmezliğinde pekçok nedenle malnütrisyon gelişebilmektedir. Hastaların malnütrisyon derecelerine göre yaşam kaliteleri de bozulmaktadır. Malnütrisyon tedavi edildiğinde hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilmektedir. SDBY olan hastalarda malnütrisyona neden olan ve beslenmeyi etkileyen birbiri ile ilişkili birçok etmen vardır (Tablo 1) (10,11).

Böbrek Hastalıklarında Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Malnütrisyon birçok etmenin değişik derecelerde katkıda bulunduğu bir bulgu olduğu için son dönem böbrek yetmezliği olan SAPD veya HD’e giren hastalarda protein enerji malnütrisyonunu en hatasız şekilde hangi yöntemin gösterebileceğini bulmak için araştırmalar yapılmış, bunların sonucunda basit ya da karmaşık birçok yöntem geliştirilmiştir. Ancak bu testlerden hiçbiri günümüzde PEM’i hatasız olarak göstermek için tek başına yeterli değildir ve bu konuda altın standart bir test yoktur. Bu nedenle SDBY olan hastaların beslenme durumlarını belirlemek için bu yöntemlerin birlikte kullanılmalarıyla daha hassas bir sonuç elde edileceği belirtilmektedir (5,12,13).

Tablo 1. Renal hastalıklarda malnütrisyonun nedenleri (10,11)**Besin alımında azalma**

1. Diyetle aşırı kısıtlama, anoreksiya
2. Gastrik boşalmanın gecikmesi ve diyare
3. Eşlik eden hastalıklar ve hospitalizasyon
4. Dispepsiye yol açan ilaçlar (fosfat bağlayıcılar ve demir preparatları)
5. Yetersiz hemodiyaliz, hemodiyalizle ilişkili bulantı-kusma
6. Peritona dekstrozu verilmesi ile oluşan besin alımında azalma
7. Psikososyal etmenler, leptin düzeylerinin artması
8. Üremiye bağlı tat alma duyusunda azalma
9. Vitamin kayıpları, ilaç yan etkileri

Protein katabolizmasının artması

1. Metabolik asidoz
2. Hemodiyalize bağlı olarak katabolizmanın artması
3. Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü gibi endokrin işlev bozuklukları
4. Paratiroid, kortizol ve glukagon hormonlarının katabolik etkisi

Kayıpların artması

1. Gastrointestinal kan kaybı, intradiyalitik azot kayıpları
2. Hemodiyaliz ve periton diyalizinde aminoasit ve diğer metabolitlerin kaybı
3. Hemodiyaliz sırasında kronik kan kaybı
4. Yetersiz diyaliz, diyalizatla peritoneal protein ve aminoasit kayıpları

Lipit ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormallikler**Diğer kronik hastalıklar, çeşitli vasküler hastalıklar****Aminoasit yetersizliği veya dengesizliği****Anemi****Fiziksel inaktivite****Diyalizatla glukoz Emilimi****Sitokinlerin artması, inflamasyon, enfeksiyonlar****Böbrek işlevlerinin kaybı****D vitaminin metabolizmasındaki anormallikler****Renal osteodistrofi****Azalmış kas aktivitesi****Yaş****Peritonit**

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Böbrek Vakfı'nın Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF/KDOQI/National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

rehberlerine göre, SDBY olan hastaların nütrisyonel değerlendirilmesinde klinik değerlendirme ve biyokimyasal testlerin beraber yorumlanmasının en doğru sonuca ulaştıracağı ve düzenli diyaliz tedavisi gören hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesinin tek bir ölçümden ziyade geçerliliği kanıtlanmış ve birbirini tamamlayan ölçümlerin kombinasyonu sonucu yapılması gerektiği belirtilmiştir (14). SDBY olan hastalarda protein enerji malnütrisyonunun farklı şekillerde değerlendirilmesi Tablo 2'de özetlenmiştir (12,15).

Tablo 2. SDBY olan hastalarda beslenmenin değerlendirilmesi (12,15)**Beslenmenin değerlendirilmesi****1. İlaç öyküsü ve fiziksel muayene****2. Diyet hikayesi**

- Görüşme
- 3 günlük besin tüketim kaydı

3. Antropometrik ölçüm

- Boy uzunluğu-vücut ağırlığı
- Beden kütle indeksi (BKİ, kg/m²)
- Relatif vücut ağırlığı (%)
- Triseps deri kıvrım kalınlığı (mm) (TDDK)
- Üst orta kol çevresi (cm) (ÜOKÇ)

4. Biyokimyasal laboratuvar testleri

- Kan üre azotu, kreatinin
- Albümin, total protein, prealbümin, ferritin
- Total kolesterol, transferrin
- Prediyaliz serum potasyum
- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)
- C-Reaktif Protein (CRP)

5. Üre kinetik model**6. İmmün sistem işlevi****7. Vücut bileşimi**

- Total vücut suyu, Bioelektrik empedans analizi (BIA)
- Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)
- Dual X Ray Absorptiometre (DXA)

8. Subjektif Global Değerlendirme (SGD), MUST, NRS 2002 gibi subjektif yöntemler**9. Malnütrisyon İnflamasyon Skoru (MIS)****Biyokimyasal Parametreler****Serum albümin**

Nütrisyonel ölçümlerden serum albümin düzeyi visceral protein depolarının yeterliliğini ve hastanın genel klinik durumunu yansıtır. Yapılan çalışmanın

sonucunda düşük serum albümin düzeyinin hemodiyaliz hastalarında malnütrisyona iyi bir prognostik göstergesi olduğu vurgulanmıştır (16). Albüminin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür. Bu durum serum albümin düzeyini geç bir beslenme indeksi haline getirmektedir ki intra ve ekstrasvasküler sisteme geçişinin ve sentez katabolizma hızının değişken olması nedeniyle malnütrisyona geç döneminde yol gösteren bir parametre olduğu kabul edilmiştir (5). European Best Practice Guidelines (EBPG)'a göre böbrek hastalarında serum albümin düzeyinin 4 g/dL'nin üzerinde olması gereklidir (Kanıt düzeyi III) (17).

Prealbümin (Transtiretin)

PEM'i göstermek için kullanılan biyokimyasal parametrelerden biri de serum prealbümin düzeyidir. Yarı ömrü 2 ile 3 gün arasında değişmektedir. Günlük protein alımı azaldığında serum prealbümin düzeyleri düşmekte ama uygun beslenme desteğiyle 2-3 gün içinde normale dönmektedir. Bu nedenle kısa dönem beslenme değişikliklerinin değerlendirilmesi için kullanımı yararlı olmaktadır (18). Böbrek hastalarında serum prealbümin düzeyinin 30 mg/dL'nin üzerinde olması gereklidir (Kanıt düzeyi III) (17).

Kan üre nitrojeni (BUN)

Nütrisyonel durumu değerlendirmek için kullanılacak parametrelerden birisi de kan üre azotudur. Protein alımı ve nütrisyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. BUN düzeyini etkileyen başlıca etmenler diyetle alınan protein miktarı, rezidüel glomerüler filtrasyon değeri ve diyaliz tedavisinin etkinliğidir. Hastalara fazla diyaliz uygulanmadığı sürece, diyaliz öncesi BUN değerinin 60 mg/dL'den düşük olması PEM'nun bir göstergesi olabilir (9).

Plazma total kolesterol

Renal hastalarda kolesterol düzeyinin düşük olması, yetersiz protein ve enerji alımını işaret etmektedir. Ayrıca serum kolesterol düzeyinin düşüklüğünün yüksek mortaliteyi predikte ettiği belirtilmektedir (19). NKF/KDOQI rehberlerine göre, serum total kolesterol düzeyi <150 mg/dL ise böbrek hastalarında malnütrisyon göstergesi olarak kabul edilmektedir (14).

Antropometrik Ölçümler

Uygulanabilirliği basit olan antropometrik ölçümlerin malnütrisyona belirlemede tek başına yetersiz oldukları gösterilmiştir. Antropometrik ölçümlerin ucuz ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Antropometrik ölçümlerin sonuçlarının değişmesi uzun zaman aldığından, hastalara kısa dönemli yapılan beslenme girişimlerinin etkilerini göstermekte yetersizdir. Antropometrik ölçümlerin standartları belirlenirken fiziksel aktivite, yaş, hidrasyon, ödem ve ascit durumu gibi etmenler de dikkate alınmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda tek başına değerlendirmek hatalı olabilir (5,20).

Vücut Bileşimi Analizi

SDBY'de biyoelektrik impedans sonuçları değişken olarak bulunmuştur. Bunun nedeni akut olarak değişen vücut su miktarı ve periton diyaliz hastalarında periton diyaliz mayi miktarının ölçümlerin doğruluğunu etkilemesidir. Dual X Ray Absorptiometre (DXA), pahalı olduğu ve deneyimli çalışmacılar istediği için, halen çok az merkezde uygulanmaktadır (14).

Subjektif Yöntemler

Subjektif global değerlendirme (SGD)

Subjektif global değerlendirme, pratik, ucuz, farklı disiplinler tarafından kolayca kullanılacak, hızlı uygulanabilecek bir yöntemdir. Sonuçlarının duyarlılığı nedeniyle diyaliz hastalarının izleminde tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (20). Ciddi malnütrisyona ayırt etmek için SGD kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi III) (17).

Malnütrisyon inflamasyon skorlama (MIS)

Beslenme durumunun değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden bir diğeridir. Bu skorlama, SGD'ye göre daha kapsamlı sorgulama içerir. Serum albümin, total demir bağlama kapasitesi, BKİ ile birlikte değerlendirilir Diyaliz hastalarında MIS'in mortalite ve morbiditeyle ilişkisi olduğu belirtilmektedir. MIS skoru arttıkça malnütrisyon ve inflamasyon artmaktadır ve yüksek MIS skoru nütrisyonun bozulduğunun göstergesidir (21).

Besin Tüketimi

Beslenme öyküsü ve besin tüketim kayıtları da hastaların beslenmeleri konusunda bilgi verir ve malnütrisyon gelişimi açısından riskte olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Renal diyetisyenler, mutlaka besin kayıtları için besin ögesi almı miktarını saptama konusunda iyi eğitilmelidir. Pratik uygulamalarda uzun süreli besin tüketimi alınması hastaların sıkılıp yanlış sonuç verip, yanlış bilgiler edinilmesine neden olabileceğinden hastaların günlük besin tüketimlerini almak daha uygundur (22).

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda malnütrisyon kriterleri, serum albümini <4 g/dL, kolesterol <150 mg/dL, transferrin <200 mg/dL, vücut ağırlığı ideal ağırlığın <%85'inden az, antropometrik ölçümlerde belirgin azalma (<%15), düşük serum kreatinin (<8 mg/dL) ve BUN (<60 mg/dL), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) <300 mcg/L, tahmini kuru ağırlığın sürekli azalması, prediyaliz döneminde düşük serum potasyumu, prealbümin <30 mg/dL <35 kkal/kg/gün altında enerji almı, BKİ <20 kg/m², SGD: B, C'dir (23) olmalıdır. Ayrıca, hastanın nütrisyonel durumu diyaliz başlangıcında ve her 3-6 ayda bir değerlendirilmelidir. SDBY olan hastalarda beslenme ile ilgili parametrelerin ölçüm sıklığı Tablo 3'de gösterilmiştir (5,24,25).

Tablo 3. SDBY olan hastalarda beslenme ilgili parametrelerin ölçüm sıklığı (5,24,25)

Parametre	Sıklık
Biyokimyasal bulgular	Aylık
Vücut ağırlığı ve BKİ	Aylık
Standart (NHANES II) vücut ağırlığının yüzdesi	4 ayda bir
Antropometrik ölçümler	3 ayda bir
Diyaliz yeterliliği (Kt/V, URR)	3 ayda bir
SGD	6 ayda bir
Diyeti konusunda bilgi verilmesi	Aylık
nPNG (nPNG>1.0 g/kg/gün)	6 ayda bir

nPNG: Normalleştirilmiş Protein nitrojen görünümü, NHANES: Ulusal Sağlık ve Nütrisyon İnceleme Araştırması, URR:Üre azalma oranı, KT/V: Diyaliz yeterliliğini saptamada kullanılan ölçüm, BKİ: Beden kütle indeksi, SGD: Subjektif global değerlendirme

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, böbrek hastalıklarında beslenme durumunun değerlendirilmesi tek bir ölçümden ziyade geçerliliği kanıtlanmış ve birbirini tamamlayan ölçümlerin kombinasyonu sonucu yapılmalıdır.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Incidence, prevalence, patient characteristics. Available at: <http://www.usrds.org/adr.aspx> Accessed May 15, 2015.
2. Süleymanlar G, Seyami N, Altıparmak M. Türkiye'de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi 2013 Yılı rapor özeti. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2013.
3. Aydın Z, Sevim Y, Döner B, Gürsu M, Karadağ S, Uzun S ve ark. Hemodiyaliz hastalarında antropometrik ölçümler. Turk Neph Dial Transpl 2015;24(1):61-67.
4. Wilkens Kğ, Juneja V, Shanaman E. Medical Nutrition Therapy for Renal Disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J, editors. Krause's Food and Nutrition Care Process. 13th ed. USA: Saunders Elsevier; 2012. p.799-831.
5. Sezer S, Arat Z, Özdemir FN. Kronik böbrek yetmezliğinde malnütrisyon. Turk Neph Dial Transpl 2000;3:125-9.
6. Caimi G, Carollo C, Presti R. Pathophysiological and clinical aspects of malnutrition in chronic renal failure. Nutr Res Rev 2001;21:343-79.

7. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assesment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58(6):2512-7.
8. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *JASN* 2001;13:28-36.
9. Ünal HÜ, Korkmaz M, Selçuk H. Kronik böbrek hastalarında malnutrisyon patogenezi ve değerlendirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji* 2010;14(2):103-11.
10. Lindholm B, Heimbürger O. What are the causes of protein energy malnutrition in chronic renal insufficiency? *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):422-5.
11. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001;21:343-79.
12. Pupim LB, İközler A. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 2004;14:6-9.
13. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Canata-Andia JB, Hörl W, Ritz W. Nutritional status in dialysis patients: A European Concensus. *Neph Dial Transpl* 2002;17:563-572.
14. Kopple JD. Rationale for an International Federation of Kidney Foundations. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1059-70.
15. Lindsay R. The nutritional status of chronic renal failure patients following the initiation of hemodialysis treatment. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):205-7.
16. Blumenkrantz M. Beslenme. In: Daugirdas J, Blake P, editors. *Diyaliz El Kitabı*. 3. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2003. s. 374-99.
17. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Baser A. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):45-87.
18. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physican* 2002;65:1575-8.
19. Levy J, Morgan J, Browb E. (İ. Uslan, Çev.). *Oxford Diyaliz El Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
20. Afşar B, Elsürer R. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının nütrisyonel durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2008;3(2):71-7.
21. Oğuz Gök E, Erek M, Dede F. Programlı hemodiyaliz hastalarında beslenme ve malnutrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi* 2013;20:121-7.
22. Kalantar-Zadeh K, İközler TA, Block G, Morrel M, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-81.
23. Oğuzhan N, Utaş C. Kronik böbrek yetmezliğinde malnutrisyon. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2009;2(2):26-33.
24. Levey A, Coresh J. National Kidney Foundation-K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2) (suppl 1):1-266.
25. Ash S, Campbell C, MacLaughlin H. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of chronic kidney disease. *Nutrition Dietetics* 2006;63(Suppl 2):35-45.