

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ATEROGENEZİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN PLAZMA ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CEYLA KONCA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÜLVER DERİCİ

ANKARA - 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ATEROGENEZİ ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN PLAZMA ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CEYLA KONCA

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÜLVER DERİCİ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2007-1 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA - 2008

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın destek ve ilgilerini gördüğüm, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Şükrü Sindel ve eski Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Candan Tunçer başta olmak üzere, tüm saygıdeğer hocalarım ve değerli asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmalarımnda kıymetli rehberlik ve katkılarından dolayı tez hocam Doç. Dr. Ülver Derici'ye; bana birçok konuda yol gösteren Uzm. Dr. Rüya Mutluay'a; laboratuvar konusundaki desteği için Nefroloji laboratuvarında görevli Dr. Sevim Gönen'e; istatistik konusundaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Arzu Kanık'a;

Ve hayat boyu karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen ve beni bugüne getiren sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Kronik böbrek hastalığı	3
Kronik böbrek hastalığının evreleri	3
Kronik böbrek hastalığının sıklığı ve önemi	5
Kronik böbrek hastalığında mortalite sıklığı ve nedenleri	7
Ateroskleroz	10
Aterosklerozun tanımı	10
Aterosklerozun patogenezi	10
“ <i>Shear stress</i> ”	10
<i>Endotel aktivasyonu, disfonksiyonu ve inflamasyon</i>	12
<i>Aterotrombozda enfeksiyonun rolü</i>	14
<i>Plak yırtılması, erozyonu ve tromboz üzerine inflamasyonun etkisi</i>	15
Vasküler kalsifikasyon	16
Ateroskleroz risk faktörleri	19
Geleneksel risk faktörleri	20
<i>Hipertansiyon</i>	20
<i>Diyabet</i>	20
<i>Dislipidemi</i>	20
Geleneksel olmayan risk faktörleri	21
<i>Anemi</i>	22
<i>Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları</i>	22
<i>Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon</i>	23
Asimetrik dimetilarjinin	26
C-reaktif protein	27
Homosistein	28
Ürotensin-II	30
Karotis intima-media kalınlığı	33
GEREÇ ve YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TABLolar	42
TARTIŞMA ve SONUÇ	49
ÖZET	62
KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik Dimetilarjinin	NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
AS	Ateroskleroz	NKF	National Kidney Foundation
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein	K/DOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
DM	Diabetes Mellitus	NO	Nitrik oksid
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein	PTH	Parathormon
ETA	Etilendiamin tetra asetat	PD	Periton dializi
EDTA	European Dialysis and Transplantation Association	RF	Risk faktörleri
GFH	Glomerül filtrasyon hızı	SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
HD	Hemodializ	TND	Türk nefroloji derneği
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein	USRDS	United States Renal Data System
hsCRP	High sensitif C- reaktif protein	U-II	Urotensin-II
HT	Hipertansiyon		
İF	İnflamasyon		
KV	Kardiyovasküler		
KVH	Kardiyovasküler hastalık		
KVO	Kardiyovasküler olay		
KİMK	Karotis intima media kalınlığı		
KL	Kolesterol		
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı		
KBY	Kronik böbrek yetmezliği		
LP	Lipoprotein		
MF	Makrofaj		
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease		
DM	Diabetes mellitus		

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığında en sık morbidite ve mortalite nedenidir [1-3]. Bu hastalarda, yaş, cinsiyet, diabetes mellitus varlığı gibi değişkenler sabitlendiğinde bile, kardiyovasküler mortalite normal popülasyona göre 10-20 kat daha fazladır [4]. Bu artmış riske zemin hazırlayan faktörlerin etkisi, renal fonksiyon kaybının erken dönemlerinde başlar ve birçok kronik böbrek hastası, son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmadan, kardiyovasküler olaylar nedeniyle kaybedilir. Kronik böbrek hastalığında, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri tek başına bu artışı açıklamaya yetmemektedir. Üremiyle ilişkili, geleneksel olmayan, bazı risk faktörlerinin bu hastalarda ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir [5, 6]. Bu mekanizmaların aydınlatılması ve kardiyovasküler komplikasyonların erken dönemde tanınması için noninvaziv duyarlı göstergelere ihtiyaç vardır.

Ürotensin-II, kardiovasküler sistem, santral sinir sistemi ve böbrek dahil olmak üzere birçok dokuda üretilen bir peptiddir [7]. Hem nitrik oksid ve prostaglandinler üzerinden endotele bağımlı vazodilatasyona, hem de vasküler düz kas hücreleri üzerinden, endotelden bağımsız vazokonstriksiyona neden olmaktadır; net etki incelenen türe, vasküler yatağa ve bu yataktaki reseptör yoğunluğuna göre farklılık göstermektedir [8]. Ürotensin-II ve reseptörünün koroner ve karotid arterlerdeki aterosklerotik plaklarda gösterilmiş olması, ürotensin-II 'nin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olduğunun saptanması nedeniyle, aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülmüştür [9, 10]. Aterosklerozla ilgili olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, nitrik oksid sentaz

inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin [11], esansiyel olmayan bir aminoasit olan homosistein [12, 13] ve bir akut faz reaktanı olan CRP [14, 15] gibi bazı mediatörlerin önemi araştırılmış olmakla beraber, ürotensin-II'nin rolü konusunda henüz yeterli bilgi yoktur. Bu konuda yapılan sayılı araştırma sonucunda çelişkili bulgular bildirilmiştir.

Biz bu araştırmada, evre-3, evre-4, evre-5 kronik böbrek hastalarında, karotis intima media kalınlığını aterosklerozun ölçüsü olarak alıp, henüz aterosklerozla ilişkisi bilinmeyen ürotensin-II düzeyleri ile; kısmen araştırılmış olan homosistein, asimetrik dimetilarjinin, CRP düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Ayrıca bu değişkenlerin herbirinin kendi aralarında ilişkisi olup olmadığını; geleneksel ve kronik böbrek hastalığına özgü risk faktörleri ile ilişkili olup olmadıklarını araştırdık. Kronik böbrek hastalığına özgü risk faktörlerinin, geleneksel risk faktörlerine göre önemini vurgulamayı hedef aldık.

GENEL BİLGİLER

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak, glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla gelişen, ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalmadır. Bu olay kalıcı nefron kaybının göstergesidir. Böbrek hasarı varlığının ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile ortaya konur [16]. GFH gözönüne alınmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı gözönüne alınmaksızın, GFH'nın 3 aydan daha uzun süreli olarak 60 mL/dk/1.73m²'den az olması, KBH'nı tanımlar [16]. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybıyla, KBH son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonlanır.

KBH'NIN EVRELERİ: GFH'daki azalmanın süresi hastadan hastaya, renal lezyonun tipine, sistemik hipertansiyonun (HT) varlığına ve şiddetine, diyetle ilişkili çeşitli faktörlere ve eşlik eden diğer hastalıklara göre değişmektedir. KBH'da hastalığın evresi böbrek fonksiyon kaybının düzeyine göre belirlenmektedir. Yakın zamana kadar, tanımlanmasındaki yetersizlikler ve standardizasyon eksiklikleri, KBH'nın gerçek sıklığının anlaşılmasını zorlaştırmıştır [17]. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz olup yetmezliği gruplamak üzere saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak ampirik olarak belirlendiğinden yakın zamana kadar KBH'nın gerçek sıklığı anlaşılamamıştır [18]. Cockroft ve Gault tarafından geliştirilmiş olan bir formül ile hesaplanan GFH, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini, sadece serum kreatinine göre daha doğru olarak göstermektedir [19]. NKF (National Kidney Foundation) tarafından önerilen ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

çalışma grubunun geliştirdiği formül (Tablo-1), Cockroft-Gault'inkine göre renal fonksiyonu daha doğru olarak göstermektedir [20].

Tablo -1: GFR hesaplamasında kullanılan formüller

Eşitliğin ismi	GFR (mL/dk/1.73m ²) hesaplama formülü
Cockroft-Gault kreatinin klerens formülü	$[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}] (\times 0.85 \text{ kadınlar için}) / [72 \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}]$
MDRD çalışma grubu formülü (Demografik, serum ve idrar değişkenlerine göre)	$198 \times [\text{serum kreatinini (mg/dl)}]^{-0.858} \times [\text{yaş}]^{-0.167} \times [0.822 \text{ kadınlar için}] \times [1.178 \text{ siyahlar için}] \times [\text{serum üre nitrojeni konsantrasyonu (mg/dl)}]^{-0.293} \times [\text{idrar üre nitrojeni konsantrasyonu (g/gün)}]^{0.249}$
MDRD çalışma grubu formülü (Demografik ve serum değişkenlerine göre)	$170 \times [\text{serum kreatinini (mg/dl)}]^{-0.999} \times [\text{yaş}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ kadınlar için}] \times [1.180 \text{ siyahlar için}] \times [\text{serum üre nitrojeni konsantrasyonu (mg/dl)}]^{-0.170} \times [\text{serum albumin konsantrasyonu (g/dl)}]^{0.318}$

KBH için ortak bir evreleme sistemi 2002 yılına kadar yoktu. Bu tarihte K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) çalışma grubu, evreleme konusunda net kriterler ortaya koymuştur. Her ne kadar bu grup tarafından belirlenen eşik değerler, GFH'nın ampirik bir şekilde gruplanmasıyla belirlenmiş olsa da, hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve klavuzların uygulanması açısından kolaylık sağlaması nedeniyle, pratikte sıkça kullanılmaktadır [21].

K/DOQI sınıflamasında GFH'na göre hastalar 5 evreye ayrılır (Tablo -2). Normal böbrek fonksiyonu (GFH > 90 mL/dk/1.73m²) olanlar evre-1; böbrek fonksiyonunda hafif azalma (GFH 60 - 89 mL/dk/1.73m²) evre-2; orta derecede azalma (GFH 30-59 mL/dk/1.73m²) evre-3; ciddi azalma (GFH 15-29 mL/dk/1.73m²) evre-4 olarak tanımlanır. Evre-5, GFH 15 mL/dk/1.73m²'den az olan hastaları kapsar ve bunların neredeyse tamamının renal replasman tedavisine gereksinimi vardır. Bu grup son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanır. Birinci ve ikinci evredeki hastalarda GFH'daki azalma

Tablo -2: K/DOQI'ye göre KBH'nın evreleri

Evre	Tanım	GFH (mL/dk/ 1.73 m²)
1	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış GFH	≥90
2	Böbrek hasarı ile birlikte GFH'da hafif derecede azalma	60-89
3	GFH'da orta derecede azalma	30-59
4	GFH'da ileri derecede azalma	15-29
5	Böbrek Yetmezliği	<15

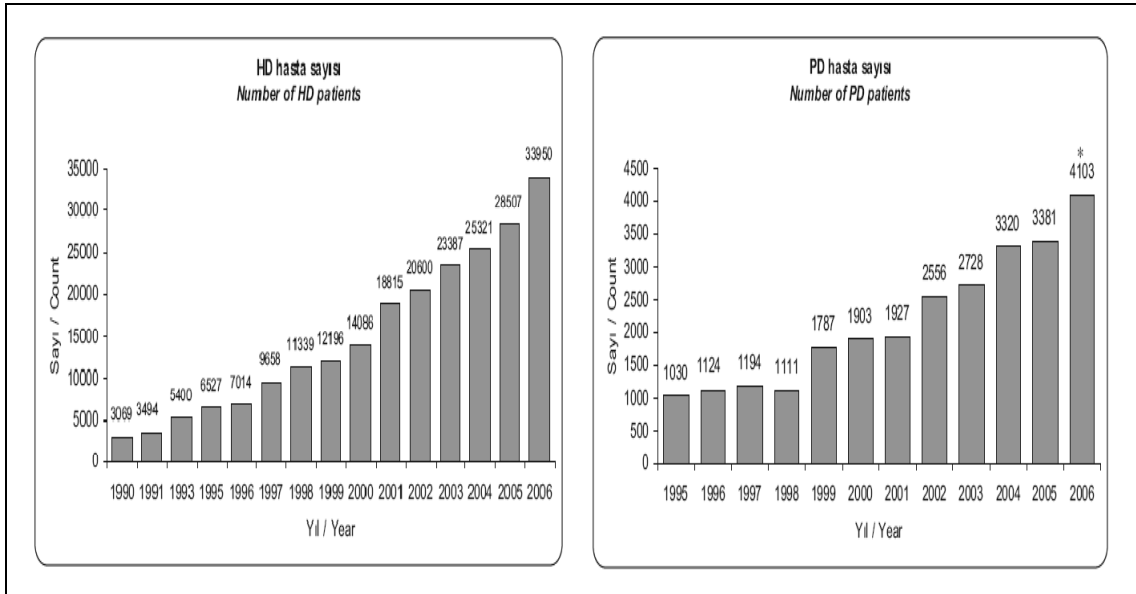
belirgin olmadığından ($> 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$), KBH'nın tanımlanabilmesi ve yaşla ortaya çıkan fizyolojik GFH azalmasından ayırdedilmesi için, bu hastalarda böbrek hasarının gösterilmesi (proteinüri, böbrek boyutlarında küçülme gibi) gerekir. Üç aydan daha uzun süre GFH 60 mL/dk/1.73m^2 'nin altında olan kişiler, böbrek hasarı gösterilmese bile, KBH olarak kabul edilir; çünkü, bu düzeyde bir azalma, erişkin bir kişide, böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı anlamına gelmektedir [16].

KBH'NIN SIKLIĞI VE ÖNEMİ: KBH, çok sayıda insanı etkilemekte olan ve sıklığı giderek artan toplumsal bir sağlık sorunudur. USRDS (United States Renal Data System) verilerine göre, 2005 yılı itibarıyla SDBY prevalansı milyonda 1569, insidansı ise milyonda 347'dir. Bu rakamlar 1990'dan sonra artış göstermekle birlikte, 1999'dan beri daha sabit seyretmektedir [22]. SDBY'den önceki evrelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişi sayısı ise çok daha fazladır. Amerikan toplumunda uzun yıllardır yürütülen, NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasının 1999-2004 yılları arasındaki sonuçlarına göre, toplumda 20 yaşın üzerindeki erişkinlerde, KBH prevalansı % 16,8'dir. Hastalığın evrelerine göre prevalanslar şöyledir: evre-1 % 5,7; evre-2 % 5,4; evre-3 %5,4; evre-4/5 % 0,4. Bütün evrelerdeki prevalansların, yaşlılarda gençlere göre daha yüksek (60 yaşın üzerinde %39,4; 40-59 yaş arası %12,6; 20-39 yaş arası %8,5) olması,

yaşlanmakta olan toplumlar için, bu konunun daha da büyük bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Yirmi yaşın üzerindeki KBH’nda, 1988-1994 yılları arasındaki verilere göre, %14.5 olan prevalansın yeni verilerde %16.8 [23] bulunması, nüfusun yaşlanması, diabetes mellitus (DM) sıklığındaki ve KBH’nın tanısındaki artışa bağlanabilir [24].

Türkiye için sadece SDBY hastalarıyla ilgili rakamlar vardır ve bu bilgiler Türk Nefroloji Derneği’nin (TND) kayıtlarına dayanmaktadır. Toplam 621 merkezden alınan bilgilere göre, 2006 yılında Türkiye’de SDBY prevalansı milyonda 578, insidansı milyonda 189 bulunmuştur. Hemodiyaliz (HD) programında olan hasta sayısı 33.950, periton diyalizi (PD) programında olan hasta sayısı 4.103’tür [25]. TND verilerine göre, renal replasman tedavisi alan hasta sayısında yıllara göre bir artış izlenmektedir (Şekil -1).

Şekil -1: Türk Nefroloji Derneği kayıtlarına göre hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hasta sayılarının yıllara göre dağılımı



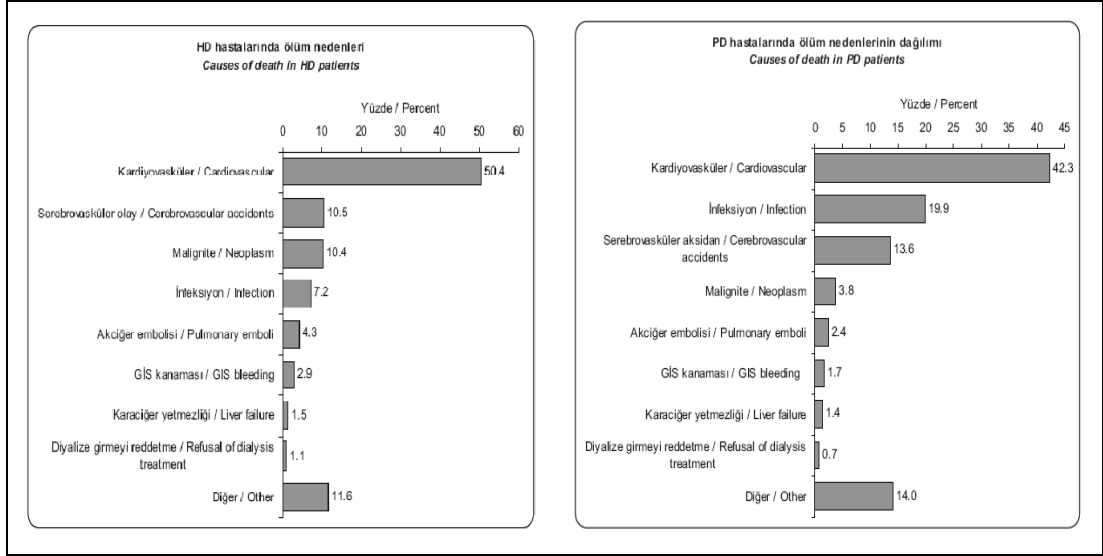
Bu veriler, renal fonksiyon bozukluğu olan hastaların morbidite/mortalitelerinin aynı yaştaki sağlıklı kişilere göre belirgin düzeyde yüksek olması, bu durumun böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlaması ve renal fonksiyon bozukluğu ilerledikçe

artması nedeniyle önem kazanmaktadır [26]. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) böbrek hastalığını ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada saymaktadır [27]. Bu hastaların sağlık hizmetlerini kullanma ve sağlık harcamaları oranı yüksek olup [26] sağlık giderlerinin büyük bir kısmı hastane yatışlarından kaynaklanmaktadır [28]. TND'nin 2006 yılı verilerine göre, HD hastalarında hastaneye yatış oranı %19, PD hastalarında %27.9'dur [25]. KBH'nın erken tanısı ve koruyucu tedbirler, uzun dönem komplikasyonlarının önlenmesini, sağlık masraflarının ve artan mortalitenin azalmasını, hastaların hayat kalitesinin artmasını sağlar [29].

KBH'DA MORTALİTE SIKLIĞI VE NEDENLERİ: KBH, her hastada SDBY ile sonlanmaz. Birçok hasta, bu evreye gelemeyen, başka nedenlerden dolayı kaybedilmektedir. Bu durum, bazı yazarlar tarafından, "sadece şanslı kronik böbrek hastalarının SDBY evresine ulaşabildiği" şeklinde yorumlanmaktadır. Mortalitedeki bu artış, hem diyaliz öncesi hem de diyalize alınan hastaları kapsamaktadır. SDBY hastalarının yıllık mortalitesi %20 civarındadır [1]; 65 yaşın üzerindeki SDBY hastalarında ise mortalite normal popülasyondan 6 kat daha fazladır [2]. GFH 15 ml/dk/1.73m²'den küçük olan kişilerde yıllık mortalite, 65 yaşından önce %3-9 iken, 85 yaşından sonra %49'dur; GFH 60 ml/dk/1.73m²'den büyük olanlarda ise bu oranlar, sırasıyla, % 0.6-3 ve %12'dir [30]. KBH ve SDBY'deki bu artmış mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) [1-3] (Şekil -2).

Sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında, diyaliz hastalarında kardiyovasküler (KV) mortalite 10-20 kat artmıştır [4]. USRDS ve EDTA (European Dialysis and Transplantation Association) kayıtlarından, SDBY hastalarında kardiyovasküler olay (KVO) olasılığının genel popülasyona göre 50 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [31, 32]. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, 45-64 yaş grubundaki SDBY hastalarının kardiyak mortalitesi yaklaşık 3

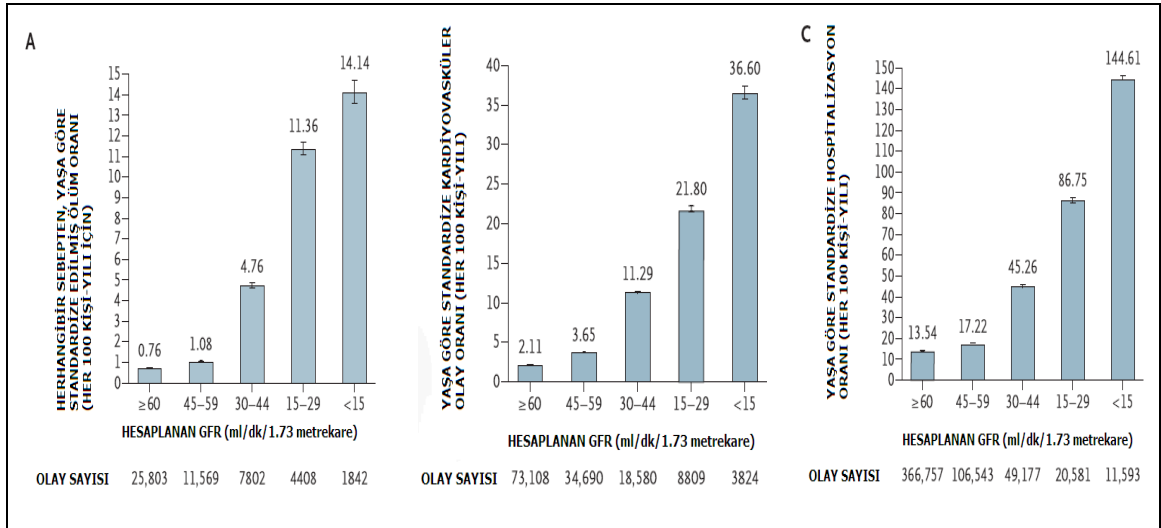
Şekil -2: TND verilerine göre hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında ölüm nedenleri [25]



kat daha yüksektir (binde 180.8 ve 49.8) [2].

KVO riski sadece SDBY hastalarında değil, KBH sürecine girmiş tüm kişilerde de artmıştır [3, 33]. Go ve ark., diyalize giren ve transplantasyon yapılanlar hariç, 1.120.295 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada, ortalama 2,84 yıllık takipte, azalan kreatinin klerensi ile, tüm nedenlere bağlı ölüm, KVO (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme ve periferik damar hastalığı) ve hastaneye yatış oranlarında artış izlemişlerdir [33]. Bu

Şekil -3: Herhangi bir nedene bağlı ölüm, kardiyovasküler olay ve hastaneye yatış oranlarının GFH ile ilişkisi



kapsamlı çalışma, böbrek fonksiyon bozukluğu ile artmış KVO ve ölüm hızları arasındaki ilişkiyi net olarak göstermektedir (Şekil-3).

NKF bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH'nda artan KV riski vurgulayan bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda KBH'nın KVO açısından en yüksek risk grubunda değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği vurgulanmıştır [31].

KBH, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırabildiği gibi, KVH'lar da KBH'nı artırabilir; yani ateroskleroz ya da kalp yetmezliğinin neden olduğu renal fonksiyon azalması renovasküler hastalığın oluşması veya ilerlemesine katkıda bulunur [34, 35]. Bunun mekanizması, renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlıdır [36]. Toplum tabanlı iki büyük longitudinal çalışma olan "Atherosclerosis Risk in Communities Study" ve "Cardiovascular Health Study"nin verilerinin havuzlanması ile oluşturulan 13.826 kişilik populasyonun yaklaşık 9 yıllık takibinde, bazal renal fonksiyonu normal olan, fakat KVH potansiyeli bulunan kişilerin, renal fonksiyon azalması açısından risk altında oldukları gözlenmiştir [37]. Aralarında sinerjistik bir etki olduğu gösterilememesi nedeniyle, KBH ile KVH ilişkisinin sadece aditif olabileceği düşünülmektedir [38]. Böbrek fonksiyonu azaldıkça, volüm genişlemesi, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, dislipidemi ve HT gibi bir grup KV risk faktörü de devreye girmektedir [39]. Sonuç olarak, bu iki organdan birinin fonksiyonel bozukluğu, diğerinin de kötüleşmesine neden olduğundan, bu karşılıklı ilişki, birçok yazar tarafından "kardiyorenal sendrom" olarak tanımlanmaktadır [40].

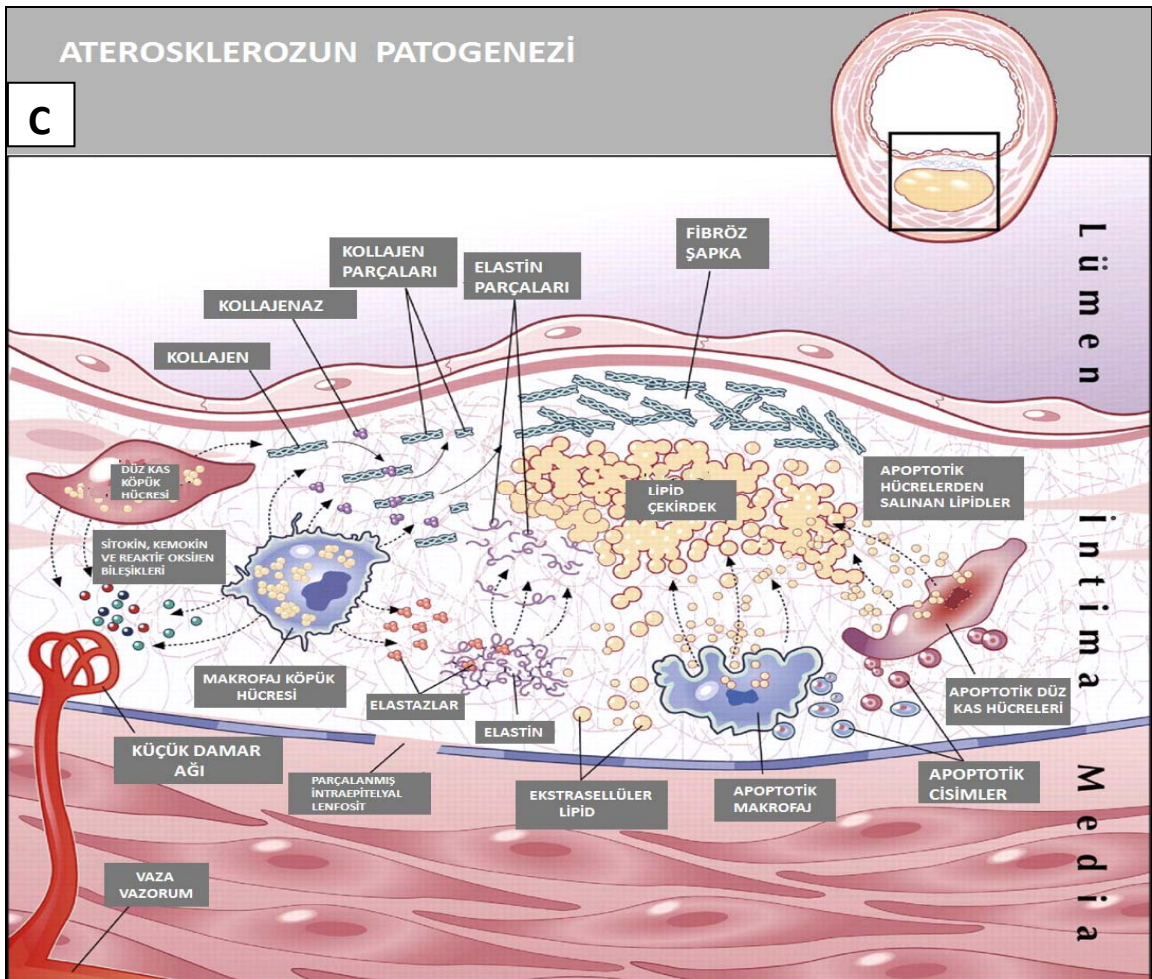
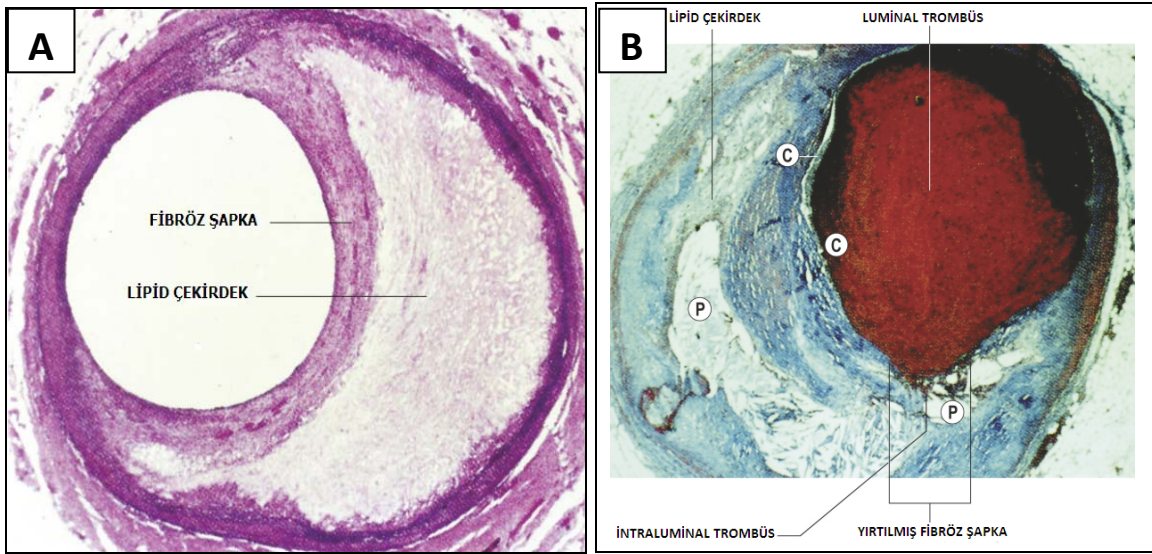
Ateroskleroz

ATEROSKLEROZUN TANIMI: Ateroskleroz (AS), değişken miktarlarda lipoprotein (LP), ekstrasellüler matriks (kollajen, proteoglikan, glikozaminoglikan), vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler (monosit-makrofaj grubu, T lenfositler, mast hücreleri, dendritik hücreler) ve anjiyogenezden meydana gelen plak oluşumudur [41]. AS'un damar endotelini aktive eden veya zedeleyen etkenlere karşı inflammatuar bir yanıt olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun lökosit birikimi ve aktivasyonu ile beraber LP'lerin birikimi ve modifikasyonunu başlattığına dair deliller vardır [42]. Normal ve tromboze olmuş aterosklerotik plağın görünümü ve AS gelişiminin temel aşamaları Şekil-4'te verilmiştir.

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

“Shear stress”: “Shear stress” akan kanın sürtünmesine bağlı olarak endotelde meydana gelen tanjensial gerilimdir ve kuvvet birimleri (dyn/cm^2) ile tanımlanır [43]. Endotelial “shear stress”, kan viskozitesi ve kan hızındaki hacimsel gradient farkının çarpımı ile orantılıdır. Damarların kavis/dallanma bölgelerinde, “shear stress” in azalması veya türbülansın artması, endotel hücrelerinde bu uyarılara yanıt veren genleri aktive ederek, adezyon moleküllerinin yapımı ve LP birikimini başlatır [44]. Bu genler arasında ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), PDGF- β (platelet-derived growth factor- β) zinciri ve doku faktörünün olduğu bildirilmiştir [45-47]. Endotelial adezyon moleküllerinin [ICAM, VCAM (vascular cell adhesion molecule), selektinler], inflamatuvar hücrelerdeki musin/integrin yapısındaki ligandları bağlaması ile marjinasyon oluşur [48]. Kemoatraktan maddelerin (MCP-1, osteopontin, modifiye-LDL) ve kemokinlerin hücrelerin

Şekil -4: A) Trombozsuz ve B) trombozlu aterosklerotik plakların görünümü C) Şematize edilmiş olarak aterosklerozdaki patogenetik olaylar dizisi



aktivasyonu/imigrasyonu üzerinde rolü olduğu bildirilmiştir [49]. Monosit ve T-lenfositlerin böylece aktive olması, inflamatuvar bir fasit döngü oluşturarak inflamasyonu artırır.

Endotel aktivasyonu / disfonksiyonu / inflamasyon: En erken evrede, risk faktörlerine¹ (RF) bağlı olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu/zedelenmesi/disfonksiyonu, aterojenik LP'lerin damarın subendotelial bölgesine sızması, birikmesi ve modifikasyonuna neden olur [50]. Endotel hücrelerinin aktivasyonu, endotel ile inflammatuar hücre/trombositler arasındaki adezyonu ve vasküler permeabiliteyi arttırarak, prokoagülan/vazokonstriktör/büyümeyi destekleyen fenotipik özellikleri başlatır.

Normalde sağlıklı endotel, nitrik oksid sentazın etkisiyle, arjininden nitrik oksid (NO) üretir [50]. NO, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, trombosit agregasyonunu önler ve vazodilatasyon yapar. RF'nin varlığında NO'nin vazodilatör etkisine karşı yanıt azalmakta, hatta tersine vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Bu anormal vazomotor yanıtlar, endotelden kaynaklanan gevşeme faktörlerinin yetersizliğine (NO'nin oksidan stres ve artan asimetric dimetilarjinin tarafından hızla inaktive edilmesi nedeniyle) ve/veya endotelin gibi vazokonstriktörlerin artmasına bağlıdır [50].

Endotelial zedelenmeye en çok neden olan faktörlerden biri modifiye LDL kolesteroldür [51]. Okside LDL, makrofaj membranındaki “çöpçü reseptörler” aracılığı ile hücre içine alınarak lipid peroksidler ve kolesterol esterlerine dönüştürülür. Bu makrofaja “köpük hücresi” denir. Böylece aktive olan makrofajlardan makrofaj koloni stimuli edici

¹ Artmış/modifiye olmuş LDL veya VLDL kolesterol, azalmış HDL kolesterol, sigara, HT ve diabete bağlı oksidatif stres, genetik farklılıklar, yüksek plazma homosistein düzeyleri, herpes virus ve *Chlamydia pneumoniae* gibi enfeksiyöz nedenler, östrojen eksikliği ve yaşlılık

faktör (M-CSF), endotel hücrelerinden ise monosit kemotaktik protein (MCP) salınır [52] ve monositler bölgede toplanır. Bu inflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinin migrasyon/proliferasyonunu uyarır ve arter duvarının kalınlaşması ile sonlanan fibroproliferatif bir lezyon meydana gelir [53]. Makrofajların aterosklerozdaki merkezi rolü, diyet veya genetik manipülasyonla hiperlipidemik hale getirilen “M-CSF-null” genotipli sıçanlarda, AS’un görülmemesi ile desteklenmiştir [54]. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, proteolitik enzimlerin, sitokin/kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olarak, nekroz/apoptozis yoluyla, nekrotik lipid çekirdeğinin oluşumuna yol açar. Lezyonun genişlemesi ve yeniden yapılanması (remodelling), lipid çekirdeği ve nekrotik dokuyu örten fibröz şapkanın (fibrous cap) oluşmasına sebep olur; böylece ilerlemiş ve komplikasyonlu aterosklerotik plak meydana gelir.

İnflamatuvar yanıtın bizzat kendisi damar duvarında LP’lerin transferine neden olur. TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 (interlökin-1), M-CSF gibi sitokin ve büyüme faktörleri, LDL’nin endotele ve düz kasa bağlanmasını ve LDL reseptör transkripsiyonunu artırır [42]. Çöpçü reseptörlere bağlanan modifiye LDL, inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak fasit bir daire oluşturur; yani inflamasyon modifiye LP’lere, modifiye LP’ler de daha fazla inflamasyona yol açar.

Aterosklerotik lezyonların oluşumunda, trombosit adezyonu ve mural tromboz her zaman vardır [42]. Trombositler, disfonksiyonel endotelyuma, açığa çıkan kollajene ve makrofajlara yapışabilir. Aktive olan trombositlerin granüllerinde bulunan, sitokin ve büyüme faktörleri trombinle birlikte, hem düz kas hücrelerinin hem de monositlerin migrasyon ve proliferasyonunu sağlar. Trombosit aktivasyonu serbest araşidonik asid oluşumuna yol açar; bu da sikloksijenaz ve lipoksijenaz yoluyla tromboksan A₂ gibi

prostaglandin (PG) türevlerine ve lökotrienlerin (LT) yapılmasına neden olur. Tromboksan A₂, en kuvvetli vazokonstriktör ve trombosit agrege edici maddelerden biridir. LT'ler ise inflamatuvar yanıtı büyüten önemli mediatörlerdir.

Kuvvetli bir vazokonstriktör olan anjiyotensin-2'nin, düz kas büyümesi, oksidatif stres, LDL oksidasyonu ve inflamatuvar yanıtı arttırarak aterojeze katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [55, 56].

Yüksek plazma homosistein düzeylerinin, endotelial disfonksiyonu arttırıp, vazodilatör kapasiteyi azaltarak; protrombotik etkiyi ve düz kas replikasyonunu kuvvetlendirerek, aterotrombozu kolaylaştırabileceği bildirilmiştir [57, 58]. Hiperhomosisteineminin, koroner, periferik ve serebral arterlerde, artan AS riski ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [57, 58].

Aterotrombozda enfeksiyonun rolü: AS'da damar duvarındaki kronik inflamatuvar yanıtın oluşması ve devam etmesinden modifiye lipoproteinler ve enfeksiyöz ajanlar sorumludur. *Chlamydia pneumonia* [59], CMV [60], HSV [61] gibi etkenlerle meydana gelen arter duvarı enfeksiyonlarının veya kronik bronşit, gingivitis, *H pylori* enfeksiyonu gibi uzak enfeksiyonların, aterojeze arttırabileceği ve/veya daha önceden oluşmuş plaklarda yırtılmaya/tromboza yol açabileceği bildirilmiştir. Otopsi örneklerindeki ateromatöz lezyonlarda *C pneumonia* bulunmuş olup, hiperkolesterolemik/genetik olarak modifiye edilmiş, hiperlipidemik deney hayvanlarında *C pneumonia* enfeksiyonu ile aterogenezin hızlandığı da gösterilmiştir [59]. Anti-klamidyal antibiyotik tedavisinin, tekrarlayan KVO riskini azaltabileceği ihtimali kuvvetlenmesine rağmen [62, 63], bu açık olarak gösterilememiştir. In vitro çalışmalar, *C pneumonia*'nın, muhtemelen monosit HSP 60,

köpük hücresi, prokoagulan aktivite ve metaloproteinazlar aracılığıyla, AS'ü başlatabileceğini göstermektedir. Klamidyal antijenlerle myosin arasındaki moleküler antijenik benzerlik, otoimmün bir zedelenmeyi de akla getirmektedir [64].

Plak yırtılması/erozyonu ve tromboz üzerine inflamasyonun etkisi: AS komplikasyonu olarak meydana gelen trombozun, akut KVO nedeni olduğu bilinmektedir [65, 66]. Tromboz, fibröz şapkanın incelme ve rüptürünün olduğu, makrofaj, T-hücresi birikimi ve apoptozisin bulunduğu, omuz bölgelerinde meydana gelir [65, 66]. Fibröz şapkanın incilmesi, inflamatuvar hücrelerden salınan metaloproteinazlar (kollajenazlar, jelatinazlar, elastazlar, stromelisinler) ve diğer proteazlara (katepsinler gibi) bağlı olarak meydana gelir [67, 68]. Bu proteazları uyaran etkenler, okside LDL, hücreler arası iletişim (makrofaj-T-hücresi ilişkisi, CD40 bağlanması), mast hücresi proteazları, oksidan radikaller, tenasin-C gibi matriks proteinleri ve enfeksiyöz ajanlardır [67, 68]. Okside LDL, tenasin-C'nin yıkım ürünleri, TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) eksprese eden CD4 T hücreleri ile direkt temas sonucu apoptozise uğrayan düz kas hücreleri yüzünden, matriks yapımı azalarak fibröz şapka incelir [69-71].

İnflamatuvar hücreler (bilhassa makrofajlar), aterosklerotik plaktaki artmış doku faktörünün temel kaynağıdır [72]. Bu artış, sitokinler, enfeksiyöz ajanlar ve okside LP'ler tarafından uyarılır. Doku faktörü, faktör X'ü aktive ederek, protrombini trombine çevirir. Trombin, hem trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, hem de pıhtılaşma kaskadını aktive ederek, trombüs oluşumunu başlatır. Ateromatöz lezyonun lipid çekirdeği, apoptotik makrofajlar ve köpük hücrelerinden türeyen doku faktörü ile doymuş halde olduğundan, trombojenik potansiyeli fazladır. Tromboz, lipid çekirdek olmaksızın, proteoglikandan zengin matriks üzerinde de olabilir (endotelial erozyon) [73]. Bu plak

erozyonu, gençlerdeki ani ölümlerde, bilhassa kadınlarda ve sigara içenlerde, daha sık görülür [74]. Moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bunun nedeni, bazal membran parçalayıcı metaloproteinazlara bağlı, endotel “deskuamasyonu” olabilir [67].

Büyük bir lipid çekirdek, aktif inflamatuvar infiltrasyon ve incelmış fibröz şapkası olan plaklara “unstabil plak” denir. Bunların tanınması, semptomsuz olmaları, egzersiz testleri, hatta anjiyografide gözden kaçabilmeleri nedeniyle zordur. AS’daki inflamasyonun, CRP, IL-6, SA-A (serum amiloid-A) ve çeşitli “soluble” lökosit adhezyon molekülü gibi proinflamatuvar faktörlerin yüksekliğine eşlik ettiği bildirilmiştir [75, 76]. Yüksek CRP düzeylerinin, semptomatik hastalar veya asemptomatik risk grubunda, KVO riskinin habercisi olduğu bildirilmiştir [74].

Vasküler kalsifikasyon

Koroner arterlerdeki aterosklerotik plakların hemen hepsinde kalsifikasyon izlenir; koroner arter hastalığının ciddiyeti ile damar duvarındaki kalsifikasyon derecesi arasında bir ilişki vardır [77, 78]. Uzun yıllar boyunca, kalsifiye lezyonlar, ilerlemiş AS’un göstergesi olarak kabul edilmiştir [79]. Kalsifikasyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, yakın zamanda yapılan çalışmalar, osteopontin, “bone morphogenic protein” gibi bazı faktörler yoluyla, intramural kalsiyum depolanmasının AS’un erken aşamasında başladığını göstermektedir [80, 81].

Arteriyel kalsifikasyonun iki şekli vardır: (a) intimal kalsifikasyon (b) medial kalsifikasyon. İntimal kalsifikasyon, minerallerin arterin intima tabakasındaki aterosklerotik plakta birikmesiyle oluşur. Fokal stenoza ve plağın yırtılmasıyla tromboza

neden olur. Bu tip kalsifikasyon, KBH için spesifik olmayıp, genel popülasyonda görülen ilerleyici yapıdaki AS'un bir özelliğidir [79]. Medial kalsifikasyon (Mönckeberg sklerozu veya medial kalsinosis), genel popülasyonda, ilerleyen yaşla daha sık görülse bile, metabolik sendrom, diyabet ve KBH gibi metabolik hastalıklarda çok daha belirgin olup, daha erken yaşlarda ortaya çıkar [82]. Kalsifikasyon, aterosklerotik plaklarda, düz kas hücrelerinde, büyük ve orta boy musküler arterlerin elastik laminasında ve kalp kapakçıklarında oluşabilir [83, 84]. KBH'da (ortalama GFH 33 ml/dk) %40 koroner arter kalsifikasyonu varken, böbrek fonksiyonları normal olanlarda bu oran %13 bulunmuştur [85]. HD hastalarında, medial kalsifikasyon, tüm nedenlere ve KVO'lara bağlı mortalitenin kuvvetli ve bağımsız bir göstergesidir [86]. Diffüz medial kalsifikasyon, arterin sertliğini arttırarak, AS ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) yoluyla, morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler [87].

KBH'daki arteriyel kalsifikasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Uzun yıllar bu, kalsiyum fosfor çarpımının yüksek olmasına bağlı pasif bir olay olarak düşünülmüşse de, yeni çalışmalar kalsifikasyonun kemik ve mineral metabolizmasında aktif rol oynayan bazı proteinler tarafından oluşturulduğunu göstermektedir [88, 89]. KBH'da vasküler kalsifikasyonun mekanizmasında, kalsiyum ve fosforun yüksek ekstrasellüler konsantrasyonları nedeniyle, pasif olarak çökmelerinin yanında, damar düz kas hücrelerinin osteojenik transformasyonu, hidroksiapatit oluşumunu uyaran faktörlerin varlığı ve kalsifikasyon inhibitörlerinin yokluğu da rol oynamaktadır [84, 89].

Vasküler düz kas hücreleri medial kalsifikasyonda merkezi bir rol oynamaktadır. Kemik metabolizmasında rol oynayan birçok proteinin arterlerde de eksprese edilmesiyle, vasküler düz kas hücreleri, osteoblastlara benzer biçimde, kalsifikasyona neden olan bir

fenotipe transforme olurlar [90, 91]. Bu mekanizmadaki anahtar faktörün fosfor olması olasıdır. Fosfor, mezanşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşmesini uyaran, “core-binding factor alpha-1” (Cbf α -1)’i aktive ederek [92], kemik metabolizmasını düzenleyen proteinlerin ekspresyonunu artırır; düz kas hücresine ait fenotipik özelliklerin ekspresyonunu azaltır [93]. Artan apoptozis nedeniyle, apoptotik vasküler düz kas hücreleri kalsiyum-fosfor depolanması için bir odak oluşturur [94].

KBH’daki artmış kalsifikasyonda, bazı kalsifikasyon inhibitörlerinin de rolü vardır: Matrix Gla protein (MGP), düz kas hücreleri, kondrositler, serum ve kalsifiye arter duvarlarında bulunan kalsiyumu bağlayan bir proteindir. Vasküler kalsifikasyonu, “bone morphogenic protein-2”yi (BMP-2) inaktive ederek ve kalsiyumla şelasyon yaparak inhibe eder [95]. MGP eksprese edemeyen, genetik olarak modifiye edilmiş farelerde, AS olmadığı halde yoğun medial kalsifikasyon izlenmiştir [96]. Serum MGP düzeylerinin, “electron-beam” kompüterize tomografi ile değerlendirilen, koroner arter kalsifikasyonunun derecesiyle ters orantılı olduğu bulunmuştur [97]. Buna rağmen, MGP’nin KBH’daki rolü tartışmalı olup serum MGP düzeyleri ile arteriyel kalsifikasyon arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur [89].

Arteriyel kalsifikasyonu inhibe eden fetuin-A, karaciğer kaynaklı, kalsiyum bağlayan bir glikoproteindir. Bir akut faz reaktanı gibi davranır ve CRP düzeyleriyle korelasyon gösterir [98]. Serum fetuin-A düzeyleri diyaliz hastalarında azalmıştır [99]. MGP gibi, Fetuin-A’nın KBH’daki rolü henüz tam anlaşılamamıştır. Düşük fetuin-A düzeyleri gibi [99], yüksek düzeylerin de [100] kalsifikasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Osteopontin, normalde kemik, diş, böbrek ve epitelde bulunan, fakat damarlarda bulunmayan bir fosfoprotein olmasına rağmen, kalsifiye arterlerde bol miktarda eksprese edilmektedir [101]. İn vitro olarak, apatit kristal büyümesini ve düz kaslardaki kalsifikasyonu inihibe eder [102]. Osteopontin eksprese edemeyen farelerde, belirgin medial vasküler kalsifikasyon gelişirken, osteopontin verilmesi bu farelerde kalsifikasyonu durdurmuştur [103]. Diyaliz hastalarında osteopontin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu ve aortadaki aterosklerotik plaklarda eksprese edildiğı gösterilmiştir [104].

“Fibroblast-growth factor-23” (FGF-23), kemikle ilişkili bir peptid olup, fosfatürik ve 1,25 hidroksivitamin D düzeylerini azaltıcı etkileri vardır [105]. “ FGF-23-null” farelerde, hiperfosfatemi ve yoğun vasküler kalsifikasyon izlenirken, aktif vitamin D sentezleyemeyen, “FGF-23-null/1 α hidroksilaz-null” farelerde bu etkinin olmaması, hiperfosfatemik kalsifikasyonda, Vitamin D’nin rolü olduğunu düşündürmektedir [106]. Diğer faktörler gibi, KBH’da, FGF-23 düzeyi artmıştır [107]. Fakat vasküler kalsifikasyondaki rolü net değildir. Kalsiyum-fosfor metabolizmasından bağımsız olarak, genetik faktörlerin de kalsifikasyon oluşumuna katkısı olduğuna dair bulgular vardır [86, 108] .

Ateroskleroz için risk faktörleri

KBH’daki KV RF’ni 2 ana grupta toplayabiliriz: (a) yaşlılık, dislipidemi, HT, diyabet, fiziksel inaktivite gibi klasik KV RF (b) Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları, anemi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi üremiye ve diyalize özel RF.

GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ: Klasik RF'nin sıklığı KBH'nda artmıştır. Diyalize giren hastaların yaklaşık %40'ında, böbrek yetmezliğinin etyolojik nedeninin diyabet, %25'inde ise hipertansiyon olması nedeniyle [22], diyabet ve HT ön plana çıkmaktadır.

Hipertansiyon: HT, KBH'da sık görülür. Evre 1-4 KBH'nda %70-80, SDBY'nde ise %80-90 HT vardır [109, 110]. HT, KVH için önemli bir risk faktörüdür. HT, SVH'ne neden olarak, KBH'daki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar [111]. Foley ve ark., ortalama kan basıncındaki artışın, yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemogloblin ve serum albumini için düzeltme yapıldığında bile, SVH'nde ilerleyici bir artışa, kalp yetmezliğine ve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir [112].

KBH'nda sodyum retansiyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu kan basıncının yükselmesinde rol oynayan mekanizmalardır [113]. KBH'da plazma katekolamin konsantrasyonu ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış gösterilmiştir [114, 115]. Böbrek yetmezliğinde görülen, endotelial disfonksiyon ve vasküler "remodelling" de yüksek kan basıncına katkıda bulunmaktadır [112, 116].

Diyabet: KBH'nda diyabet sıklığı artmış olup, SDBY'nde hastalarının %40'ında etyolojik neden diyabettir [22]. Diyabet, KVH'lar için önemli bir risk faktörüdür. Diyaliz hastalarında da diyabetin, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gelişimi için, bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [16].

Dislipidemi: KBH'da dislipidemi prevalansı, böbrek hastalığının etyolojisine, renal fonksiyon kaybının düzeyine ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak, genel popülasyondan yüksek olup, GFH'daki düşüşle korelasyon gösterir [5, 117]. Üremik dislipidemi, artmış trigliserid (artan VLDL ve IDL'e bağlı), azalmış HDL ve normal LDL

düzeyleriyle karakterizedir. Bu hastalardaki diğer LP değişiklikleri ise, LDL ve HDL'nin trigliseridden zengin hale gelmesi ve LP(a) düzeylerinin artmasıdır [118].

GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ: Normal popülasyonda koroner kalp hastalığı riskinin %75'ni açıklayabilen klasik Framingham RF [119], KBH'da tek başına artan riski açıklamaya yetmez [5, 6]. Aterogenezi hızlandıran, KBH'na özgü, üremi veya diyaliz ile ilişkili, başka RF'nin varlığı söz konusudur (Tablo-3). Böbrek yetmezliğindeki pozitif

Tablo-3: Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler RF [120]

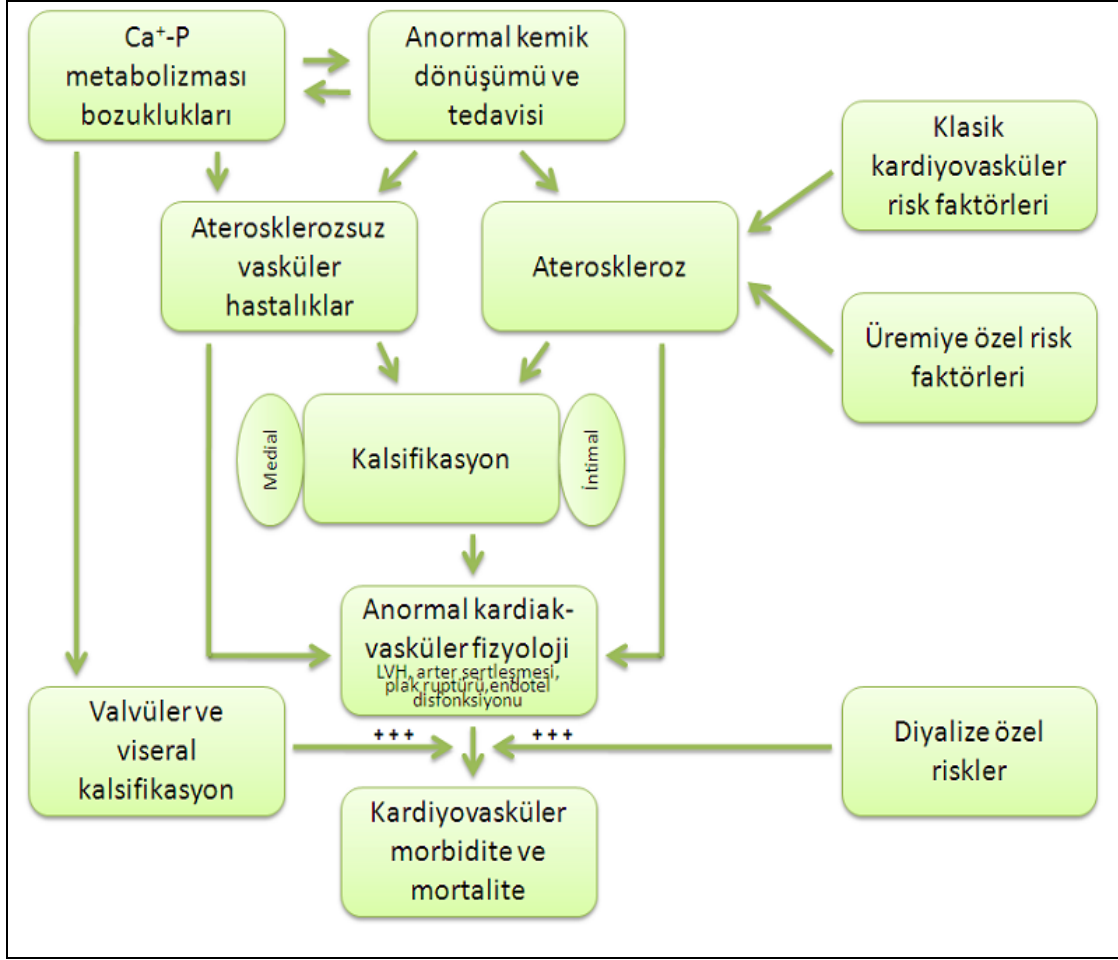
GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ	GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ
Yaşlılık	Albüminüri
Erkek cinsiyet	Hiperhomosisteinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek total kolesterol	Anormal kalsiyum/fosfor metabolizması
Yüksek LDL-kolesterol	Ekstrasellüler hacim yüklenmesi/elektrolit dengesizliği
Düşük HDL-kolesterol	Oksidatif stres
Dişabet	İnflamasyon
Sigara	Malnutrisyon
Hareketsizlik	Trombojenik faktörler
Menopoz	Uyku bozuklukları
Kardiyovasküler hastalık öyküsü	Bozuk nitrik oksid-endotelin dengesi
Sol ventrikül hipertrofisi	Lp(a) lipoprotein

sodyum dengesi, ekstrasellüler hacim artışı yoluyla, sol ventrikülde volüm/basınç yüklenmesine neden olarak, SVH'ne ve kalp yetmezliğine yol açar. Anemi, yüksek Ca-P çarpımı, inflamasyon, hiperhomosisteinemi ve bozulmuş NO sentezi, SDBY'de artan KV riske neden olan diğer faktörlerdir [6]. Bu faktörlerin ortaya çıkardığı reaktif oksijen ürünleri, oksidatif stresi arttırarak, KV morbiditeyi/mortaliteyi yükseltir [121].

Anemi: Aneminin kardiyak atımı geri dönüşümlü olarak artırması, sol ventrikül diastolik çap/volumünün fazlalaşması ile paralel giden, adaptif bir hipertrofiye ve “remodelling”e neden olur. Üremik hastalarda, bu adaptif mekanizmalar geri dönüşümsüz hipertrofi ve arterioskleroza ilerler [122]. SDBY’deki hemoglobin düşüşünün, SVH’nde artış, kalp yetmezliği gelişimi ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir [123]. Diyaliz öncesi hastalarda bile, hemoglobindeki 0.5 g/dL’lik azalma, SVH insidansında %32’lik bir artışa neden olmaktadır [124]. Kalp yetmezliği bulgularını azaltsa da, anemi tedavisinin mortaliteyi azalttığı konusu tartışmalıdır [125].

Kalsiyum fosfor metabolizmasındaki bozukluklar: Medial kalsifikasyonun gelişmesinde en bariz faktörler serum kalsiyum ve fosfor düzeyleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle diyaliz hastalarında, serum fosfor düzeylerinin, tüm nedenlere ve KV nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir [126, 127] (Şekil-5) . Fakat bu ilişki doğrusal değildir ve malnutrisyona bağlı olarak, çok düşük fosfor düzeyi de mortaliteyi arttırmaktadır [128]. Fosfora göre daha zayıf olmakla birlikte, serum kalsiyum düzeyleri de, tüm nedenlere ve KVO’lara bağlı mortalite ile korelasyon göstermektedir [126, 127]. SDBY’nde sık görülen kalsiyum-fosfor çarpımındaki ciddi artışların, tüm nedenlere ve KVO’lara bağlı mortalite ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [129, 130]. Bu ilişkinin vasküler kalsifikasyondaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fosfor ve kalsiyum düzeylerini düşürmenin mortaliteyi azalttığına dair randomize kontrollü çalışmalar yoktur. KBH’nda izlenen sekonder hiperparatiroidizm ile miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği arasında bağlantı vardır [131]. Parathormon (PTH) ile mortalite arasında ise zayıf bir korelasyon izlenmiştir [126, 127].

Şekil-5: KBH’nda kardiyovasküler hastalıkların kalsiyum-fosfor metabolizmasıyla ilişkisi



Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon: Kronik böbrek hastalarının % 30-50' sinde, CRP, fibrinojen, IL-6, TNF- α , faktör VIIc, faktör VIIIc, plasmin-antiplasmin kompleksi, D-dimer ve adezyon molekülleri (E-selektin, VCAM-1, ICAM-1) gibi inflamatuvar göstergeler artmıştır [132, 133]. Üremi, plazma komponentleri ve endotel üzerindeki hasarı arttırarak inflamatuvar yanıtı uyarabilir. Üremik hastalarda, oksidatif stres, enfeksiyonlar, glikolizasyon son ürünlerinin artması, membran biyokompatibilitesi ve diyalizat gibi faktörlere bağlı olarak inflamasyon/endotel zedelenmesinin oluştuğu [134-136], bunun da bilinen mekanizmalarla AS'a yol açtığı bildirilmiştir [42].

Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Reaktif oksijen/nitrojen bileşikleri (hidrojen peroksid, hipokloröz asid, süperoksid iyonu, hidroksil kökü, NO), fagositer sistemin oksidatif arındırma mekanizması olarak, vücutta sürekli üretilmekte olup [137] patojenlere ve tümör hücrelerine karşı savunmanın bir parçasıdır [138]. Vitamin-E, vitamin-C, selenyum ve çinko gibi enzimatik olmayan; süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik olan antioksidanlar, reaktif oksijen/nitrojen bileşiklerinin zararlı etkilerini önler [139]. Tek başına reaktif oksijen ürünlerinin artması, oksidatif stres anlamına gelmez. Beraberinde antioksidan mekanizmaların da etkilenmesi, yani her ikisi arasındaki dengenin bozulması gerekir [140]. Aterojenik lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu için, oksidatif stresin KHV’larda önemli rol oynadığı düşünülmektedir [136] .

KBH’ da inflamasyonun artışına en önemli katkısı, üremik ortamın bir parçası olan artmış oksidatif stres sağlamaktadır [133, 134, 141]. Oksidatif stresteki artış, lipid peroksidasyon ürünlerinin artması (malondialdehit, tiobarbitürik asit-reaktif maddeler, F2-izoprostanlar gibi) veya indirgeyici maddelerin azalması (glutatyon) ile gösterilir [142]. Böbrek yetmezliğinde bu değişikliklerin olduğuna dair bulgular vardır [135, 143]. Üremideki oksidatif stres mekanizması üzerinde, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid [NAD(P)H] oksidaz, ksantin oksidaz, endotelial NO sentaz, myeloperoksidaz (MPO) ve mitokondrial oksidazların aktivasyonu rol oynamaktadır. NAD(P)H oksidaz, muhtemelen damarlardaki en önemli kaynaktır ve anjiotensin-II tarafından uyarılır [144]. HD sırasında nötrofil/monosit/makrofaj’lardan salınan MPO’nın, aterom plaklarında önemli miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir [145]. Yakın zamanda, MPO geninin “promoter” bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin, MPO düzeylerinde azalma ile birlikte, SDBY

hastalarında daha düşük KVV prevalansına neden olduğu gösterilmiştir [146]. Diyaliz öncesi dönemde ise azalan böbrek fonksiyonuyla birlikte, oksidatif stres göstergelerinde ilerleyici bir artış olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [135, 147].

KBH’da endotelial disfonksiyon hem büyük hem de küçük çaplı arterlerde izlenir [116]. NO sentazın endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), böbrek yetmezliğinde birikir ve NO düzeyinde azalmaya neden olur [148]. NO düzeyindeki azalma, KBY ile ilişkili endotelial disfonksiyonda, en önemli rolü oynamaktadır [149]. Diyalize giren kişilerde, sağlıklı endotelin bir göstergesi olan, reaktif hipereminin bozulduğu görülmüş; bu da diyalizin, mikrovasküler perfüzyonu bozarak, aterogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmüştür [150]. Kontamine olmuş diyaliz sıvısının geri filtrasyonunun, makrofajları uyarak, CRP ve inflamasyon artışına neden olduğu gösterilmiştir [151]. Mikroalbuminuri endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir ve onun bir göstergesi olabilir [152]. Dislipidemi de, KBH ile ilişkili inflamatuvar cevaba katkıda bulunur [153]. LP yapısındaki değişiklikler ve anjiyotensin-2 aracılığıyla oluşan endotelial disfonksiyon da, inflamasyonu arttırır [154].

SDBY hastalarında, düşük albumin, prealbumin ve transferrin düzeyleriyle paralellik gösteren ilerleyici bir malnutrisyon vardır [155]. KBH’da malnutrisyon ile inflamasyonun ilişkili olduğu bildirilmiştir [156]. Damar duvarı inflamasyonunun ve malnutrisyonun AS’un başlaması ve ilerlemesine katkısı olduğu konusundaki kanıtlar giderek artmaktadır ve bu tablo “malnutrisyon-inflamasyon-ateroskleroz” (MIA) sendromu olarak tanımlanmaktadır [155]. Stenvinkel ve ark., malnutrisyonlu hastalarda CRP düzeylerinin ve karotis intima media kalınlıklarının, malnutrisyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [157].

ADMA

ADMA, NO sentazın kompetitif bir inhibitörüdür [158]. Birçok dokuda olduğu gibi, kalp, endotel ve düz kas hücrelerinde de üretilir. Metillenmiş arjinin içeren proteinlerin katabolizması sonucu ortaya çıkar. ADMA'nın sentezi için, arjinini metilleyen, "protein arjinin metiltransferaz tip I" enzimine gerek vardır. "Protein arjinin metiltransferaz tip II" ise, ADMA'nın stereoizomeri olan ve NO sentazı inhibe etmeyen, "simetrik dimetilarjinin"i oluşturur. ADMA ve simetrik dimetilarjinin, endotel hücrelerine katyonik aminoasit taşıyıcılar yoluyla girerken, birbirleriyle ve L-arjinin ile yarışır. Böylelikle, ADMA, hücre içine L-arjinin girişini engelleyerek, NO sentezinde azalmaya neden olur. Eksojen ADMA'nın, in vitro olarak, NO oluşumunu inhibe ettiği, insanlarda ön kol kan akımını ve kardiyak debiyi azalttığı, sistemik vasküler direnci ve kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir [159]. NO'nın damar üzerindeki koruyucu etkisini önleyerek aterogenezi ve KVO'ları arttırabildiği bildirilmiştir [11].

ADMA, "dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz" enzimi ile metabolize edilerek idrarla atılır. Plazma ADMA konsantrasyonu, böbrek yetmezliğinde artış gösterir [160, 161]. Renal fonksiyon bozukluğundaki bu artış, hem protein arjinin metiltransferazın artmış olan aktivitesine, hem de dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz ile yıkımındaki azalmaya bağlı olabilir [162]. Plazma ADMA düzeyleri, GFH ile ters korelasyon göstermektedir [163]. ADMA, SDBY'ne gidişin ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olup [163, 164], olabilecek mortalite ve KV komplikasyonları öngörmede kullanılabilir [161, 165].

C-Reaktif Protein

CRP bir akut faz reaktanı olup, enflamasyonun bir göstergesidir. IL-6, IL-1 ve TNF α 'nın etkisiyle karaciğer tarafından yapılır [166]. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, CRP ile KHV'lar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [14, 167]. Bu ilişkinin gösterilmesi, inflamasyonun AS'da anahtar rol oynuyor olması görüşünü kuvvetlendirmektedir [42]. Deneysel ve klinik çalışmalar, CRP'nin AS patogenezinin çeşitli mekanizmalarla katkıda bulunabileceğini göstermektedir: (a) CRP hasar gören hücrelere bağlanmakta ve kompleman sistemini aktive etmektedir. Bu bağlanmanın, ayrıca, köpük hücre oluşumunda potansiyel bir rolü vardır [168]. Torzweski ve ark., endotel altındaki köpük hücrelerinde CRP, intimanın derin fibroelastik ve fibromusküler tabakalarında da kompleman ürünleri ile birlikte yoğun CRP birikimi göstermiştir [169]. CRP, kompleman ürünleri ile birlikte, enfarktüs geçirmiş myokardda da gösterilmiştir [170]. Myokard enfarktüsü hayvan modellerinde, parenteral CRP enjeksiyonunun, doku hasarını komplemana bağımlı bir mekanizma ile arttırdığı gösterilmiştir [168] (b) CRP, in vitro olarak, LDL ve VLDL'e kalsiyuma bağımlı bağlanma ve agregasyon göstermektedir [171]. CRP'nin, LDL yıkım ürünlerine bağlı olarak insan aterosklerotik lezyonlarında bulunduğu bildirilmiştir [172] (c) CRP monositlerde doku faktörü yapımının kuvvetli bir uyarıcısı olup [173], bu etkisi diğer inflamatuvar mediatörlerin varlığında artmaktadır [174].

CRP düzeyinin, koroner arterler ve periferik arterlerdeki, AS'un derecesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [175]. Yüksek CRP düzeyleri, kararlı veya kararsız anjinası olan kişilerde, artmış koroner olay riski ile ilişkilidir [75]. "US Physicians' Health Study" çalışmasında, CRP düzeyleri en yüksek olan grupta, en düşük olana göre, diğer KV RF'nden

bağımsız olarak, myokard enfarktüsü geçirme riski 3 kat, inme riski 2 kat artmıştır [74]. Bu çalışmada, CRP düzeyleri en yüksek olan grupta, en düşük olana göre, aspirin tedavisi ile riskin daha çok azalmış olması dikkat çekicidir.

Hem HD, hem de PD hastalarında CRP düzeyleri yüksektir [176, 177]. Kreatinin klerensi ile CRP ters orantılı bir ilişki içindedir [178]. Birçok çalışmada, böbrek yetmezliğinde, CRP'nin vasküler olaylarla birlikteliği bildirilmiştir [179-181]. CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis) çalışması, HD hastalarında CRP'nin, karotid arterdeki aterosklerotik plak ölçümünün bağımsız bir göstergesi olduğunu bulmuştur [182].

Homosistein

Homosistein esansiyel olmayan bir aminoasiddir. Plazmadaki homosistein düzeylerini arttıran birçok faktörden biri de böbrek yetmezliğidir. SDBY 'ndeki homosistein düzeyleri (20-50 mmol/L), sağlıklı kişilere göre (3-15 mmol/L) 2-3 kat artmıştır [183]. Hiperhomosisteineminin SDBY'deki prevalansı % 85 bulunmuştur [184]. Böbrek yetmezliğinde, homosisteinin hem metabolizmasındaki değişikliklere hem de böbrekten atılımının azalmasına bağlı olarak, vücutta biriktiği düşünülmektedir [184, 185]. Plazma homosistein düzeyi ile GFH arasındaki bu doğrusal ilişkinin, hiperfiltrasyon evresinde başladığı gösterilmiştir [186].

Homosisteinin KVKH'larla ilişkili olduğu görüşü ilk defa 40 yıl önce, homosistinürisi olan kişilerde aterosklerotik ve trombotik komplikasyonların gözlenmesiyle gündeme gelmiştir [187]. Homosisteinin, hem in vitro hem de in vivo modellerde: (a) reaktif oksijen ürünlerini artırarak [188], (b) endotel kaynaklı NO üretimini bozarak [189], (c) düz kas

hücre proliferasyonu yaparak [190], (d) Trigliserid düzeylerinde ve LDL'nin oksidasyonunda artışa neden olarak [191, 192], direkt endotel hasarına yol açtığına gösterilmesi bu düşünceyi desteklemiştir. Yapılan pek çok epidemiolojik çalışmada görülmüştür ki hafif düzeyde hiperhomosisteinemi bile, KVH'lar için risk oluşturmaktadır [12, 13, 193, 194]. Homosistein konsantrasyonundaki 5 mmol/L' lik artış, koroner kalp hastalığına bağlı ölüm riskinde %42'lik artışa neden olmaktadır [13]. Hiperhomosisteinemisinin AS için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı henüz kesin değildir [195]. Retrospektif çalışmalar, hem genel popülasyonda [194, 196], hem de KBH'nda [197, 198], hiperhomosisteinemi ile KVH arasında ilişki olduğunu öne sürmekteyse de, yeni prospektif çalışmaların sonuçları çekişkili bulunmuştur [198-201]. Suliman ve ark., KBH'da, homosistein düzeyleri düşük olan hastaların, yüksek olanlara göre, daha kötü sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir [202].

Homosistein düzeyini azaltıcı tedavilerin sonuçları çelişkilidir: folik asid, vitamin B12 ve vitamin B6 verilmek suretiyle homosistein düzeyi düşürülen hastalarda, KİMK'ında azalma [203, 204], efor testinde iyileşme [205], perkütan koroner girişim sonrası, restenoz ve KVO'da azalma [206, 207] olduğu bildirilmesine karşılık; stent sonrası restenozun arttığı [208] ve iskemik serebrovasküler olay hikayesi olanlarda, vasküler olay riskinin azalmadığı da [209] veriler arasındadır. Büyük çaplı, randomize vitamin tedavisi çalışmaları ise, homosistein düzeylerinde düşüş sağlansa bile, bunun KVH riskinde ve aterom plağının ilerlemesinde azalmaya neden olmadığını göstermiştir [209-211]. SDBY için de benzer sonuçlar elde edilmiştir [212-214]. Bu çalışmaların sonucunda, homosisteinin vasküler hastalığın nedeni olmaktan çok, onun varlığının göstergesi olduğu düşüncesi, ağırlık kazanmıştır [209-211, 213, 215].

Ürotensin-II

Ürotensin-II (U-II), ilk defa balıklarda tanımlanmış olan, insanda klonlanmasından sonra, vazoaktif etkileriyle çok ilgi çeken bir peptiddir [7]. Son zamanlarda, U-II'nin KVH'lar açısından önemli bir potansiyel mediatör olabileceği düşünülmektedir. U-II, 11 amino asitten oluşan bir peptid olup, büyük bir prekürsor molekül olan, pre-pro U-II'nin, C-terminalinden proteolitik olarak kesilmesi ile biyolojik aktivitesini kazanır. U-II reseptörüne (human orphan G-protein-coupled receptor, GPR14) bağlanarak etki gösteren U-II'nin, metabolik yolağı halen tam olarak bilinmemektedir [8].

U-II reseptör sistemi, yoğun olarak omurilikte bulunmakla birlikte, kalp, akciğerler, kan damarları, böbrekler, beyin gibi daha birçok doku tarafından da yapılır [216-218]. Memelilerde böbrek, U-II' nin esas kaynağıdır. Ana bileşik olan pre-pro U-II'nin, böbreklerde yoğun biçimde eksprese edildiği gösterilmiştir [216]. U-II, renal damarların endotelinde, düz kas hücrelerinde, tübüler hücrelerde bulunmaktadır [219]. Vücuttan atılımı idrarla olup, buradaki konsantrasyonu plazmadakinden çok daha yüksektir [220]. Koyunlarda, U-II'in, böbrek, akciğer ve karaciğer tarafından sistemik dolaşıma aktif olarak salındığı gösterilmiştir [221].

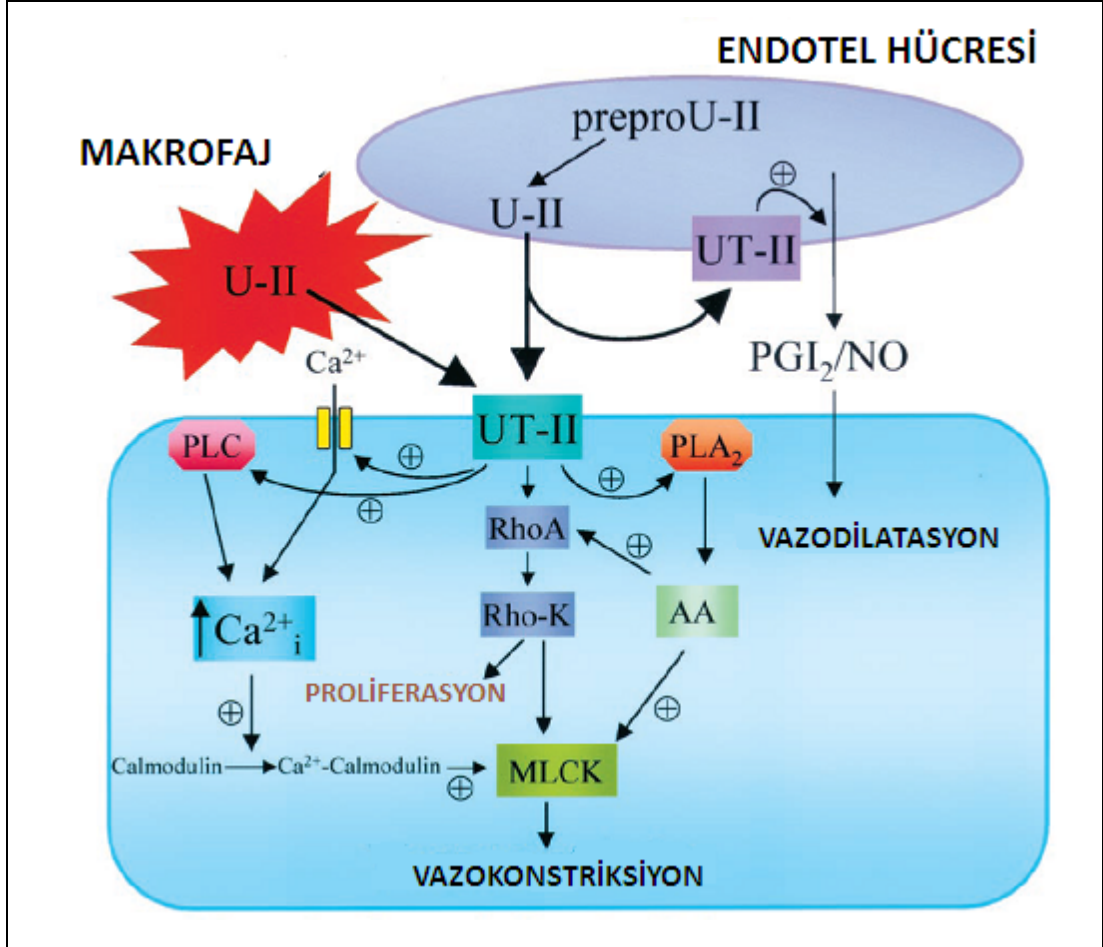
Sağlıklı insanlarda, "radioimmunoassay" ile, plazma U-II konsantrasyonları çok düşük düzeyde bulunmuştur (5 ± 1 fmol /ml). Bu nedenle, bazı yazarlar, U-II'nin dolaşan bir hormon olmadığını düşünmektedir [218]. Bazal U-II plazma düzeylerinin, konjestif kalp yetmezliğinde, pulmoner ve esansiyel HT'da, siroz/portal HT'da ve çeşitli renal patolojilerde arttığını bilidiren çalışmalar vardır [222, 223].

U-II'nin, endotelin-1'den daha kuvvetli vazokonstriktör etkilerinin izlenmesi nedeniyle, memelilerde tanımlanmış en kuvvetli vazokonstriktör madde olduğu öne sürülmüştür [7]. Fakat, U-II'in vasküler sistemle olan ilişkisi, görüldüğünden daha karışıktır. U-II'in KV sistem üzerindeki etkileri, canlı türüne, söz konusu vasküler yatağın tipine, reseptör yoğunluğuna ve doza bağımlı olarak değişmektedir [8]. Aorta, karotid arter ve koroner arterlerdeki etkilerinin, hayvan türleri arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir [7, 224]. Sıçanlarda ise, U-II'nin, endotelial NO sentazı uyarmak suretiyle, NO sentezini arttırıp, vazodilatasyona neden olduğu bulunmuştur [225, 226].

U-II'nin, insan çalışmalarındaki davranışı da, benzer biçimde farklılıklar göstermektedir. İnsanlarda, hem yoğun vazokonstriktör [227], hem de vazodilatatör etkileri gösterilmiştir [228]. U-II'nin, endotele bağımlı vazodilatatör ve endotelden bağımsız vazokonstriktör etkileri olduğu için, net etkisinin, bu ikisi arasındaki dengeye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür [8] (Şekil-7).

Kalp, dolaşımdaki U-II'nin önemli bir kaynağıdır [221]. Myokard ekspresyonunun fazla olması [229], kalp yetmezliği olanlarda, dolaşımdaki düzeylerinin artması [230, 231] nedeniyle, U-II'nin myokard hipertrofisi ve fibrogeze neden olabileceği ileri sürülmüştür [232]. Kalp yetmezliğinde yükselen U-II düzeylerinin, kalp yetmezliğinin ciddiyetiyle orantılı olup olmadığı savı tartışmalıdır [229, 233]. Zocalli ve ark., inceledikleri 191 HD hastasında, U-II düzeylerinin, sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile doğru, sol ventrikül kas kitlesi ve diastolik disfonksiyonunu yansıtan, sol atrium volümü ile ters orantılı olduğunu görmüşler ve U-II'nin üremik hastalarda kardiyoprotektif etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir [234].

Şekil-7: U-II'nin vasküler yanıtlarını düzenleyen hücre içi yolların şeması (U-II, ürotensin-II; UT-II, U-II reseptörü; NO, nitrik oksid; PGI₂, prostasiklin; PLC, fosfolipaz-C; AA, araşidonik asid; PLA₂, fosfolipaz A₂; RhoA, küçük G-proteini; Rho-K, Rho kinaz; MLCK, myosin hafif zincir kinazı)



U-II'nin AS'daki rolü ise tam olarak belirlenememiştir. Bazı deneysel çalışmalar, yüksek U-II düzeylerinin, inflamasyonu arttırdığını öne sürmektedir [235-237]. U-II'nin, koroner arter [7], karotid arter ve aortadaki [9] aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonunun artmış olduğu bulunmuştur. U-II, aterosklerotik plaklarda köpük hücre oluşumunu arttırmaktadır [238]. İnsan U-II'sinin, sıçan kalbindeki etkisi bifaziktir: önce koroner akımda geçici bir azalmaya, daha sonra sikloksijenaz ve NO sentaz inhibitörleri ile inhibe edilebilen, uzun süreli bir vazodilatasyona yol açmaktadır [239]. İnsanda ise, lokal olarak artan U-II'nin, koroner vazokonstriksiyon ve myokard iskemisini artırdığı

gösterilmiştir [240]. Diğer taraftan, akut kononer sendromu olanlarda, U-II düzeyinin azaldığı; myokard enfarktüsü geçirenlerde ise düzeyinin arttığı ve düşük düzeylerin daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir [241, 242].

KBH [243, 244], SDBY [218, 245] ve GFH normal olan diyabetik nefropati [217] gibi renal patolojilerde, U-II düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu artışın, azalan renal atılıma, artan üretime, veya her ikisine birden bağlı olabileceği düşünülmektedir [216]. Bununla birlikte, GFH normal olan (>90 ml/dk/1.73m²), minimal değişiklik hastalığı olan çocuklarda U-II düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gözlenmiştir [246]. Diyabetik nefropatide ise, azalan kreatinin klerensine paralel olarak, U-II atılımının arttığı bildirilmiştir [243]. İlginç olarak, SDBY ve diyaliz öncesi hastalardaki çalışmalar, yüksek değil, düşük U-II düzeylerinin KVO'lar ve AS için risk oluşturduğu göstermektedir [244, 245]. Böbrek yetmezliğinde, U-II düzeyinin sempatik aktivite, beyin natriüretik peptid düzeyleri [247] ve inflamasyon göstergeleriyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir [248]. Bu bulgular, yüksek U-II düzeyinin, KBH'da kardiyoprotektif etkisinin olabileceğini düşündürmekteyse de, bu konu henüz tartışmalıdır.

Karotis intima media kalınlığı

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, araştırmalarda karotid arterlerdeki intima ve media tabakası kalınlıklarını ölçmede kullanılmaktadır. Karotid arterdeki intima-media kalınlaşması KVO'ların bir göstergesidir [249]. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), koroner kalp hastalıkları [249] ve inme [250] gibi vasküler olaylarla korelasyon gösteren, bir AS indeksi olarak kabul edilmektedir. Bu ölçümün sadece karotid arterlerdeki değil, aynı zamanda diğer bölgelerdeki AS'u da gösterebileceği bildirilmiştir [251]. Yapılan

alışmalar, KİMK ile KV RF [252-254] ve KVH'ların prevalansı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir [252, 253, 255] .

Son zamanlarda yapılan alışmalar, KİMK'nın HD hastalarında KV mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır [256, 257]. Benedetto ve ark., SDBY hastalarında KİMK'nın, 30 aylık takipte, mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu, KİMK'nda 0.1 mm'lik bir artışın, KV mortalitede %24'lk bir artışla ilişkili olduğunu gözlemişlerdir [258]. Dializ hastalarında KİMK'nın KV lmler için bağımsız bir gösterge olduğu kabul edilmektedir [256, 257]. KİMK, SDBY hastalarında, sağlıklı kişilere göre daha yüksek olup [259, 260] yakın zamanda KİMK'nın diyaliz öncesi hastalarda da artış gösterdiği bildirilmiştir [261, 262]. Shoji ve ark., diyalize başlamak üzere olan 110 kronik böbrek hastasında (serum kreatinini 6.4 ± 0.5 mg/dL), KİMK değerlerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlardır [262].

GEREÇ ve YÖNTEM

Denekler: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bölümü Hemodiyaliz ünitesinde diyaliz programında olan 46 hemodiyaliz hastası, Nisan 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran, 33 adet evre-4, 30 adet evre-3 kronik böbrek hastası ve 35 adet sağlıklı kontrol dahil edildi. İdrar çıkaran hastaların, 24 saatlik idrar ve serum örneklerinden hesaplanan kreatinin klerensleri vücut yüzeylerine bölünerek, hastalar vücut yüzeylerinin her 1.73m^2 'sine düşen kreatinin klerensi değerlerine göre, aşağıda belirtilen sınırlar dahilinde evrelere ayrıldı: 30-59 ml/dk/ 1.73m^2 olanlar evre-3; 15-29 ml/dk/ 1.73m^2 olanlar evre-4; 15 ml/dk/ 1.73m^2 'den küçük olanlar evre-5. Evre-5 hastalarının hepsi, haftada 3 kez, 4'er saat bikarbonatlı hemodiyaliz uygulanan, SDBY hastalarından oluşuyordu. Kontrol grubu, diyabeti, hipertansiyonu, geçirilmiş kardiovasküler olay öyküsü ve bulgusu olmayan, hiperlipidemisi olmayan, böbrek fonksiyonları normal (kreatinin klerensi $>90\text{ ml/dk/1.73m}^2$) olan 35 gönüllüden oluştu. Hastalar ve kontroller araştırma ile ilgili olarak bilgilendirildi ve herbiri yazılı onam formunu imzaladı. Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi yerel etik kurulunun onayı alındı. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (proje kodu: 01/2007-1) desteklendi.

Evre-3'teki hastaların %60'ı erkek olup yaş ortalamaları $59,6\pm 8,8$ 'di. Aynı değerler, sırasıyla, evre-4'te, %42,4 ve $59,5\pm 12,6$; evre-5'te %63.0 ve $59,4\pm 10,4$ idi. Kontrol grubunun %48,6'sı erkek olup yaş ortalamaları $54,0\pm 10,3$ tü.

Yöntem: Bütün deneklerin anamnezleri alınıp genel fizik muayeneleri yapılarak, yaş, cinsiyet, sigara ve ilaç kullanımı, boy, kilo, vücut kitle indeksleri belirlendi. Aterokslerotik

kalp hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyonları olup olmadığı araştırıldı. Sigara içen grubu, günde 20 adet ve daha fazla sigara içen deneklerden; sigara içmeyenler grubu ise son bir yıldır hiç sigara içmeyen deneklerden oluştu. Deneklerden, serumda kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, açlık kan şekeri, parathormon, “high-sensitive” CRP, homosistein, asimetrik dimetilarjinin, ürotensin-II ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrollerin kan örnekleri, en az 8 saatlik açlığı takiben, sabah 8.00-10.00 saatleri arasında, hemodiyaliz hastalarında ise, aynı saatlerde ama hemodiyaliz seansı öncesinde, hem boş hem de etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren iki ayrı tübe alınarak, serum/plazmaları ayrıldıktan sonra, çalışılacakları zamana kadar -80°C’de saklandı. Evreleme amacıyla, idrar çıkışı olan hastalarda (evre-3 ve evre-4), 24 saatlik idrar örnekleri toplanarak klerensleri hesaplandı.

Arteriyel kan basıncı, 20 dakikalık dinlenmeden sonra, brakial arterden, erişkin tipi manşonu olan, civalı sfigmomanometre ile, oturur durumda ölçüldü. Korotkoff’un birinci fazının başlangıcı sistolik kan basıncı, dördüncü fazın bitim noktası diastolik kan basıncı olarak alındı. Antihipertansif ilaç kullanımı da sorgulanarak, sistolik 140, diastolik 90 mmHg’nın üzeri hipertansiyon olarak kabul edildi.

Ölçümler: Hemoglobin ölçümleri CDC cihazında; kreatinin, BUN, kalsiyum, fosfor, albumin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, açlık kan şekeri, parathormon otoanalizör ile; “high-sensitive” CRP nefelometrik yöntemle ölçüldü; **homosistein**, ölçüm aralığı 3-50 mikromol/litre olan bir ticari ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kiti (Diazyme) ile; **asimetrik dimetilarjinin** ELISA yöntemi ile (Immundiagnostik, Almanya); **ürotensin-II** ELISA yöntemiyle (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, Amerika Birleşik Devletleri)

yapıldı. Rutin işlemlerden sonra asimetrik dimetilarjinin ve ürotensin-II'nin optik dansiteleri 450 nm, homosisteinin optik dansitesi 340 nanometrede okunarak, sonuçlar Microsta programı ile interpolate edildi.

Karotis intima-media kalınlık ölçümü için denekler supin pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler ALT marka ultrason cihazının 7 MHz'lik lineer probu ile görüntülendi. Ana karotid arter bulbusunun 2 cm proksimalinde, aterosklerotik plak içermeyen 1 cm'lik segment belirlenip, intima media kalınlığı ölçüldü. Ölçüm, lümen ile media tabakasının oluşturduğu, ekojen hat arasında yapıldı.

İstatistik analiz: Parametrik değişkenler (yaş, VKİ, KİMK, U-II, ADMA, homosistein, hemoglobin, BUN, kreatinin, ürik asid, kalsiyum, fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı, total kolesterol, HDL, LDL, albumin) tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testi; nonparametrik değişkenler (sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, KVO öyküsü, hiperlipidemi) ki-kare ve z-testi ile incelendi. Trigliserid değerlerinde standard sapmanın büyük olması nedeniyle, Kruskall-Wallis testi, aynı nedenle hs-CRP değerlerinin analizinde Kruskall-Wallis ve Dunn testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi yapıldı. U-II'nin kovaryant değişkenlerle (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sigara, diyabet, HT, KVO öyküsü) ilişkisini incelemeye, çok yönlü ANOVA ("univariate, multiple") kullanıldı. Bazal tanımlayıcı istatistik sonuçları ve yüzdeler arasındaki farkın önemlilik testleri, Medcalc, diğer analizler SPSS 16.0.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizlerde, 0.05'ten küçük olan p değerleri önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun her evresi ile kontrol grubu arasında ve evrelerin kendi aralarında, cinsiyet ve yaş bakımından önemli fark yoktu (Tablo-4). VKİ, evre-5 KBH'da kontrol grubu ile benzer olmasına karşılık, evre-4 ve evre-3'e göre, önemli ölçüde azalmıştı (sırasıyla $p=0.037$ ve 0.001). Sigara içenlerin oranı, evre-3, evre-4, evre-5 ve kontrollerde, sırasıyla, %13,3, %6.1, %63, %51.4'tü (evre-4'teki 33 kişiden sadece 2'si sigara içiyordu). Bu bakımdan, evre-5 ile evre-3 ve evre-4; kontrol grubu ile evre-3/evre-4 arasında önemi fark varken, evre-5 ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı (Tablo-4). Diyabet, HT ve hiperlipidemi oranları bakımından evreler arasında fark bulunmadı. Geçirilmiş KVO oranı ise, evre-5'te, evre-3 ve evre-4'e göre önemli ölçüde yüksekti (sırasıyla $p=0.006$ ve 0.031).

Tüm KBH grubunun ve kontrol grubunun KİMK, U-II, ADMA, homosistein ve hs-CRP ölçümlerinin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo-5'te verilmiştir. Ortalama KİMK'ları KBH ve kontrol grubunda sırasıyla $0,825\pm0,479$ mm ve $0,222\pm0,278$ mm olup KBH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). U-II düzeyleri ortalaması ise KBH grubunda $41,40\pm5,27$ ng/ml iken kontrol grubunda $44,39\pm3,58$ ng/ml idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.003$). Ortalama ADMA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla $0,448\pm0,347$ $\mu\text{mol/l}$ ve $0,308\pm0,359$ $\mu\text{mol/l}$; $p=0.041$). Homosistein düzeyleri KBH grubunda $25,72\pm11,89$ $\mu\text{mol/l}$ ve kontrollerde $12,21\pm3,23$ $\mu\text{mol/l}$ saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Ortalama hs-CRP düzeyleri KBH ve kontrol grubunda sırasıyla $0,772\pm1,012$ mg/dl ve $0,200\pm0,116$ mg/dl idi ve KBH grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p=0.003$). KBH

grubundaki evrelerin ve kontrol grubunun, KİMK, U-II, ADMA, homosistein ve hs-CRP ölçümlerinin ortalamaları ve standard sapmaları Tablo-6'da verilmiştir. Ortalama KİMK'ları evrelerde (sırasıyla 3,4,5) $0,542\pm0,508$ mm; $0,680\pm0,435$ mm; $1,100\pm0,326$ mm, kontrollerde $0,222\pm0,278$ mm bulunmuş olup, evre-3 ile kontrol grubu arasında önemli fark bulunmazken, evre-4 ve evre-5'in değerleri, kontrol grubundan ($p=0.002$ ve $p=0.001$); evre-5'in değerleri, evre-3 ve evre-4'ten belirgin şekilde yüksekti ($p=0.001$, $p=0.001$). U-II düzeyleri, evreler arasında önemli fark göstermemekle beraber ($41,01\pm3,57$ ng/ml, $42,39\pm6,97$ ng/ml, $40,93\pm4,74$ ng/dl), evre-3 ve evre-5'te kontrol grubuna göre ($44,3\pm3,5$ ng/dl) düşük bulundu ($p=0.043$, $p=0.015$). Ortalama ADMA düzeyleri evre-3, evre-4, evre-5 ve kontrol grubunda, sırasıyla, $0,15\pm0,29$ $\mu\text{mol/l}$; $0,72\pm0,11$ $\mu\text{mol/l}$; $0,44\pm0,34$ $\mu\text{mol/l}$; $0,31\pm0,35$ $\mu\text{mol/l}$ olup, kontrollere göre, yalnız evre-4'te yüksek bulunurken ($p=0.001$), evrelerin kendi arasındaki karşılaştırmada, her üç evre arasında önemli fark vardı ($p=0.001$). Ortalama homosistein konsantrasyonları evrelerde sırasıyla, $21,19\pm7,79$ $\mu\text{mol/l}$, $24,67\pm11,29$ $\mu\text{mol/l}$, $29,28\pm13,42$ $\mu\text{mol/l}$, kontrollerde $12,21\pm3,23$ $\mu\text{mol/l}$ bulundu. Kontrol grubuna göre, bütün evrelerde, homosistein düzeyleri artmıştı ($p=0,004$, $0,001$, $0,001$), ayrıca, evre-5'teki artış, evre-3'e göre önemliydi ($p=0,007$). Ortalama hs-CRP düzeyleri, evrelerde sırasıyla, $0,738\pm0,862$ mg/dl, $0,604\pm0,335$ mg/dl, $0,898\pm1,332$ mg/dl, kontrollerde $0,200\pm0,116$ mg/dl olup, yalnızca evre-5'te kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0.023$)

Bazı geleneksel ve geleneksel olmayan parametrik risk faktörleri ölçümlerinin, KBH grubunun her evresi için, tanımlayıcı istatistik verileri ve bu yönden gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonuçları Tablo-7'de verilmiştir. Hemogloblin düzeyleri, evre-4 ve evre-5'te evre-3'e göre düşük bulunurken ($p=0.017$, $p=0.001$), evre-4 ve evre-5 arasında

fark yoktu. Ortalama BUN değerleri evre-3, evre-4 ve evre-5 için, sırasıyla, 31.6 ± 10.1 mg/dl, 44.6 ± 16.7 mg/dl, 63.2 ± 15.2 mg/dl olup, her u evre arasındaki fark önemliydi ($p=0.002$, 0.001 , 0.001). Kreatinin değerleri, evreler için aynı sıraya göre, 2.0 ± 0.5 mg/dl, 2.8 ± 1.0 mg/dl, 8.2 ± 2.4 mg/dl olup, evre-5'te, evre-3 ve evre-4'e göre yüksekti ($p=0.001$); evre-3 ile evre-4 arasında anlamlı fark yoktu. Fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı değerleri, evre-5 hastalarda, evre-3 ve evre-4'e göre daha yüksek olup ($p=0.001$), evre-3 ile evre-4 arasında fark bulunmadı. Evre-4 ve evre-5'teki PTH düzeyleri, evre-3'e göre önemli ölçüde artmış olup ($p=0.001$, $p=0.015$) evre-4 ve evre-5 arasında fark bulunmadı. Albumin değerleri, evre-5'te evre-3'e göre düşük olup ($p=0.004$), diğer evreler arasında fark yoktu. Araştırma kapsamındaki diğer risk faktörleri olan ürik asid, kalsiyum, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid değerleri açısından evreler arasında fark yoktu.

Kontrol grubu ve KBH grubunda, hem tüm evreler birarada, hem de evrelere göre ayrı ayrı incelendiğinde, KİMK, U-II, ADMA, hs-CRP, homosistein değişkenlerinin kendi arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde, yalnızca kontrol grubunda, ADMA değerleri ile KİMK arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0.038$) (Tablo-8, 9).

Nonparametrik risk faktörlerine göre, her evrenin ve kontrol grubunun, ortalama KİMK, U-II, ADMA, hs-CRP, homosistein değerleri ve standard sapmaları, Tablo-10'da verilmiştir. Bu verilerin Student t testi ile yapılan karşılaştırmasında: hiperlipidemisi olan evre-5 hastalarının KİMK'nın, hiperlipidemisi olmayanlara göre yüksek olduğu bulundu ($p=0,005$). Kontrol grubunda sigara içenlerin KİMK değerleri, içmeyenlere göre daha yüksekte de, p değeri sınırda kalmıştır ($p=0.055$) ve istatistik öneme sahip değildir. Evre-3'te sigara içenlerin U-II değerleri, içmeyenlere göre yüksek bulunmuş olmakla beraber ($p=0.049$), evre-5 ve kontrollerde aradaki fark önemsizdi; evre-4'te olgu sayısı az

olduğundan karşılaştırma yapılamadı. Evre-5'te KVO geçiren hastaların U-II düzeyleri, geçirmeyenlere göre düşük bulundu ($p=0.012$) (Tablo-11). Bütün evreler ve kontrollerde, nonparametrik risk faktörleri ile ADMA düzeyleri arasında bir ilişki yoktu. Nonparametrik risk faktörleri ile hs-CRP düzeyleri arasında da bir ilişki bulunmadı. Homosistein düzeyi, sigara kullanan evre-3 grubunda, kullanmayanlara göre düşüktü ($p=0.015$).

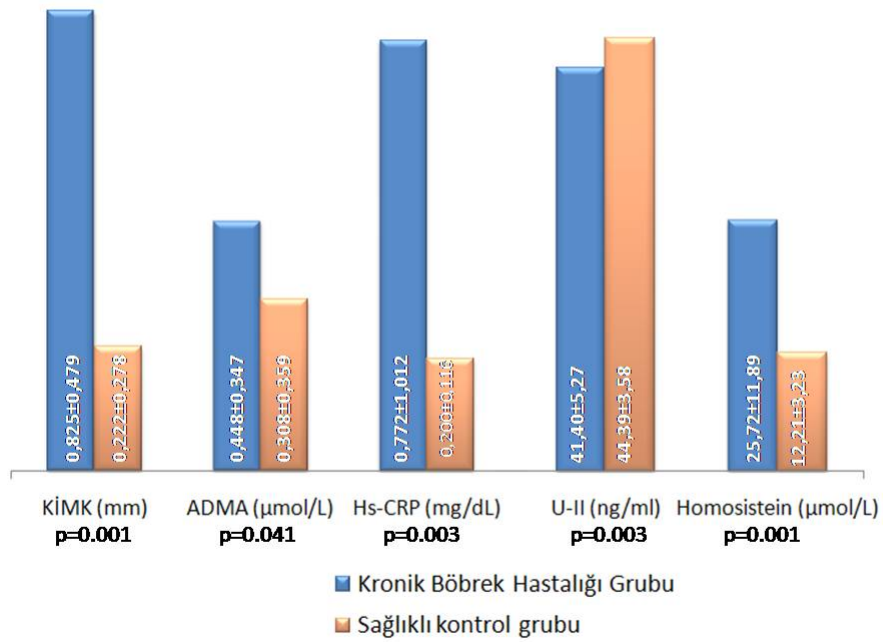
Parametrik risk faktörlerinin korelasyon analizinde (Tablo-12), Evre-3'te, kalsiyum ile KİMK arasında ($p=0.001$), ürik asid ile ADMA arasında ($p=0.018$), hemoglobin ile hs-CRP arasında ($p=0.013$), fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı ile homosistein arasında ($p=0.003$, 0.009) negatif korelasyon bulundu. Evre-4'te, parathormon ile ADMA arasında ($p=0.002$) ve HDL ile homosistein arasında ($p=0.034$) negatif; fosfor ile hs-CRP arasında ($p=0.035$), kalsiyum ile homosistein arasında ($p=0.025$), parathormon ile homosistein arasında ($p=0.004$) pozitif korelasyon vardı. Evre-5'te, LDL ile KİMK ($p=0.047$), hemoglobin ile U-II ($p=0.008$), fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı ile ADMA arasında ($p=0.046$, 0.033) pozitif; trigliserid ile KİMK ($p=0.006$), hemoglobin ile hs-CRP ($p=0.035$), fosfor ve kalsiyum-fosfor çarpımı ile hs-CRP arasında ($p=0.002$, 0.001) negatif korelasyon bulundu.

TABLolar

Tablo-4: Grupların demografik temel tanımlayıcı istatistik değerleri, vücut kitle indeksi ortalamaları (+SS) ve bazı nonparametrik verilerin oranlarının tek yönlü ANOVA-Tukey HSD, Ki-kare ve z-testi sonuçları

	Kronik Böbrek Hastalığı Grubu			Sağlıklı kontrol grubu (n=35)	p					
	Evre-3 (n=30)	Evre-4 (n=33)	Evre-5 (n=46)		3 vs 4	3 vs 5	4 vs 5	3 vs K	4 vs K	5 vs K
Erkek sayısı	18/30 (%60,0)	14/33 (%42,4)	29/46 (%63,0)	17/35 (%48,6)	0,253	0,982	0,113	0,503	0,787	0,284
Yaş, yıl	59,6 ±8,8	59,5 ±12,6	59,4 ±10,4	54,0 ±10,3	0,999	0,999	0,999	0,147	0,148	0,114
VKi, kg/m ²	28,0 ±3,8	26,6 ±4,8	23,8 ±5,2	25,2 ±4,3	0,646	0,001	0,037	0,086	0,615	0,473
Sigara İçenler	4/30 (%13,3)	2/33 (%6,1)	29/46 (%63,0)	18/35 (%51,4)	0,587	0,001	0,001	0,003	0,001	0,412
Diyabet oranı	10/30 (%33,3)	16/33 (%48,5)	14/46 (%30,4)	0/35 (%0,0)	0,333	0,989	0,161	-	-	-
Hipertansiyon	24/30 (%80,0)	23/33 (%69,7)	33/46 (%71,7)	0/35 (%0,0)	0,516	0,585	0,954	-	-	-
KVO	6/30 (%20,0)	9/33 (%27,3)	25/46 (%54,3)	0/35 (%0,0)	0,702	0,006	0,031	-	-	-
Hiperlipidemi	13/30 (%43,3)	14/33 (%42,4)	10/46 (%21,7)	0/35 (%0,0)	0,855	0,080	0,084	-	-	-

Tablo-5 : KBH' da ve kontrollerdeki ortalama KiMK, U-II, ADMA, homosistein, hs-CRP değerleri ve standard sapmaları ile, bunların tek yönlü ANOVA-Tukey HSD testi ile karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri (standard sapmaların büyük olmasından dolayı hs-CRP için Kruskal-Wallis, Dunn testi uygulanmıştır).



Tablo-6: Her evrede ve kontrollerdeki ortalama KiMK, U-II, ADMA, homosistein, hs-CRP değerleri ve standard sapmaları ile, bunların tek yönlü ANOVA-Tukey HSD testi ile karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri (standard sapmaların büyük olmasından dolayı hs-CRP için Kruskal-Wallis, Dunn testi uygulanmıştır).

	Kronik Böbrek Hastalığı Grubu			Sağlıklı kontrol grubu (n=35)	p					
	Evre-3 (n=30)	Evre-4 (n=33)	Evre-5 (n=46)		3 vs 4	3 vs 5	4 vs 5	3 vs K	4 vs K	5 vs K
KiMK (mm)	0,542 ±0,508	0,680 ±0,435	1,100 ±0,326	0,222 ±0,278	0,543	0,001	0,001	0,054	0,002	0,001
U-II (ng/ml)*	41,01 ±3,57	42,39 ±6,97	40,93 ±4,74	44,3 ±3,5	0,691	0,999	0,568	0,043	0,369	0,015
ADMA (μmol/L)	0,15 ±0,29	0,72 ±0,11	0,44 ±0,34	0,31 ±0,35	0,001	0,001	0,001	0,164	0,001	0,180
Homosistein (μmol/l)	21,19 ±7,79	24,67 ±11,29	29,28 ±13,42	12,21 ±3,23	0,593	0,007	0,270	0,004	0,001	0,001
Hs-CRP (mg/dl)	0,738 ±0,862	0,604 ±0,335	0,898 ±1,332	0,200 ±0,116	0,093	0,697	0,593	0,163	0,381	0,023

* U-II için, aynı zamanda, cins, yaşı, vücut kitle indeksi, sigara, diyabet, HT, KVO kovaryant değişkenlere göre çok yönlü ("univariate, multiple") ANOVA yapılmıştır (p=0.049)

Tablo-7: KBH grubunda her evrenin bazı parametrik verilerinin ortalama ve standard sapmaları ve gruplar arasında tek yönlü ANOVA-Tukey HSD testi ile bulunan p değerleri (PTH ve Trigliserid için standard sapmaların büyük olması nedeniyle Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır)

	Kronik Böbrek Hastalığı Grubu			p		
	Evre-3 (n=30)	Evre-4 (n=33)	Evre-5 (n=46)	3 vs 4	3 vs 5	4 vs 5
Hemoglobin (g/dl)	12,6±1,6	11,5±1,8	10,8±1,4	0,017	0,001	0,121
BUN (mg/dl)	31,6±10,1	44,6±16,7	63,2±15,2	0,002	0,001	0,001
Kreatinin (mg/dl)	2,0±0,5	2,8±1,0	8,2±2,4	0,141	0,001	0,001
Ürik asit (mg/dl)	6,3±1,7	5,8±1,8	6,0±0,8	0,343	0,545	0,886
Kalsiyum (mg/dl)	9,2±0,6	8,6±0,6	8,9±0,7	0,138	0,215	0,921
Fosfor (mg/dl)	3,6±0,5	3,9±1,0	4,9±1,3	0,645	0,001	0,001
Kalsiyum fosfor çarpımı	33,1±4,2	34,6±8,8	43,1±11,1	0,790	0,001	0,001
PTH (pg/ml)	106,5±66,6	256,1±345,1	305,8±230,0	0,001	0,015	0,201
Total Kolesterol (mg/dl)	197,5±40,6	179,1±49,9	177,0±42,2	0,258	0,167	0,991
HDL (mg/dl)	43,2±9,7	43,2±15,2	43,8±14,0	0,999	0,973	0,979
LDL (mg/dl)	120,0±32,9	105,1±39,4	101,0±38,3	0,259	0,091	0,901
Trigliserid (mg/dl)	169,1±92,8	154,7±80,2	191,1±157,5	0,788	0,990	0,573
Albumin (gm/dl)	4,53±0,50	4,29±0,69	4,10±0,44	0,230	0,004	0,277

Tablo-8: Kontrol grubunda ve tüm KBH grubunda ana değişkenlerin (KİMK, U-II, ADMA, hs-CRP ve homosistein) kendi aralarında Pearson korelasyon analizi ile elde edilen korelasyon katsayıları ve p değerleri

KİMK				
	KBH		Kontrol grubu	
	r	p	r	p
Ürotensin-II	-0,011	0,910	-0,153	0,586
ADMA	0,035	0,726	0,523	0,038
Hs-CRP	0,104	0,302	0,149	0,680
Homosistein	0,140	0,180	0,364	0,222
U-II				
ADMA	-0,067	0,491	0,021	0,908
Hs-CRP	-0,123	0,216	-0,145	0,470
Homosistein	0,035	0,736	-0,114	0,555
ADMA				
Hs-CRP	-0,151	0,129	-0,149	0,441
Homosistein	0,067	0,520	0,155	0,398
Hs-CRP				
Homosistein	0,029	0,779	-0,005	0,981

Tablo-9: Kontrol grubunda ve evrelere göre KBH grubunda, ana değişkenlerin (KİMK, U-II, ADMA, hs-CRP ve homosistein) kendi aralarında Pearson korelasyon analizi ile elde edilen korelasyon katsayıları ve p değerleri

KİMK								
	Evre-3		Evre-4		Evre-5		Kontrol grubu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ürotensin-II	-0,170	0,377	0,104	0,579	0,032	0,834	-0,153	0,586
ADMA	-0,089	0,646	0,075	0,687	-0,097	0,527	0,523	0,038
Hs-CRP	0,077	0,696	0,087	0,666	0,067	0,656	0,149	0,680
Homosistein	0,135	0,500	-0,074	0,737	-0,072	0,645	0,364	0,222
U-II								
ADMA	-0,326	0,084	-0,154	0,392	-0,188	0,217	0,021	0,908
Hs-CRP	-0,274	0,159	-0,125	0,517	-0,109	0,473	-0,145	0,470
Homosistein	-0,181	0,368	0,085	0,685	0,070	0,657	-0,114	0,555
ADMA								
Hs-CRP	0,049	0,800	0,092	0,634	-0,242	0,109	-0,149	0,441
Homosistein	0,296	0,126	-0,322	0,116	-0,076	0,634	0,155	0,398
Hs-CRP								
Homosistein	0,047	0,811	-0,375	0,071	0,080	0,608	-0,005	0,981

Tablo-10: KBH grubu ve kontrollerde, ana değişkenlerin (KİMK, U-II, ADMA, hs-CRP ve homosistein) tanımlayıcı istatistik değerlerinin nonparametrik risk faktörlerine göre dağılımı ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik test sonuçları (Student t testi)

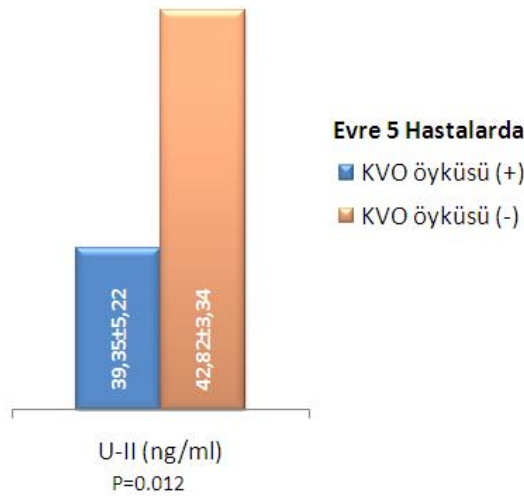
KİMK									
		Evre-3	p	Evre-4	p	Evre-5	p	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	E	0,538±0,522	0,962	0,588±0,399	0,324	1,082±0,228	0,634	0,201±0,254	0,751
	K	0,548±0,510		0,747±0,459		1,131±0,455		0,248±0,325	
Sigara	Var	0,398±0,601	0,551	0,910*	-	1,049±0,207	0,167	0,728±0,021	0,055
	Yok	0,565±0,502		0,673±0,441		1,187±0,459		0,338±0,332	
Diyabet	Var	0,619±0,575	0,568	0,699±0,428	0,837	1,122±0,233	0,769	-	-
	Yok	0,502±0,481		0,665±0,454		1,091±0,365		0,222±0,278	
HT	Var	0,607±0,521	0,138	0,750±0,431	0,133	1,096±0,370	0,889	-	-
	Yok	0,234±0,317		0,480±0,409		1,111±0,184		0,222±0,278	
KVO	Var	0,457±0,399	0,653	0,504±0,458	0,187	1,103±0,239	0,951	-	-
	Yok	0,565±0,538		0,742±0,420		1,09±0,413		0,222±0,278	
HL	Var	0,578±0,582	0,738	0,627±0,513	0,545	1,348±0,538	0,005	-	-
	Yok	0,513±0,457		0,724±0,370		1,031±0,200		0,222±0,278	
U-II									
		Evre-3	p	Evre-4	p	Evre-5	p	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	E	41,85±3,66	0,137	44,66±2,42	0,110	40,84±5,06	0,859	44,40±4,35	0,992
	K	39,83±3,22		40,73±8,69		41,10±4,31		44,38±2,76	
Sigara	Var	44,25±3,93	0,049	46,03*	-	41,55±5,05	0,258	45,36±2,75	0,105
	Yok	40,50±3,30		42,16±7,13		39,89±4,12		43,29±4,17	
Diyabet	Var	42,11±4,06	0,235	40,12±9,42	0,069	40,53±3,62	0,706	-	-
	Yok	40,44±3,25		44,54±2,07		41,11±5,21		44,39±3,58	
HT	Var	41,21±3,75	0,533	43,84±3,86	0,069	40,14±4,93	0,706	-	-
	Yok	40,09±2,67		39,09±10,92		42,96±3,68		44,39±3,58	
KVO	Var	40,74±3,91	0,839	43,20±5,79	0,693	39,35±5,22	0,012	-	-
	Yok	41,09±3,57		42,10±7,47		42,82±3,34		44,39±3,58	
HL	Var	41,77±4,30	0,310	42,55±7,64	0,918	39,10±3,89	0,169	-	-
	Yok	40,40±2,85		42,29±6,66		41,45±4,88		44,39±3,58	
ADMA									
		Evre-3	p	Evre-4	p	Evre-5	p	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	E	0,144±0,295	0,823	0,740±0,079	0,388	0,465±0,344	0,577	0,301±0,371	0,911
	K	0,169±0,307		0,707±0,124		0,406±0,327		0,314±0,357	
Sigara	Var	0,168±0,335	0,924	0,715±0,078	-	0,425±0,329	0,636	0,273±0,355	0,567
	Yok	0,152±0,296		0,721±0,110		0,475±0,354		0,344±0,370	
Diyabet	Var	0,220±0,356	0,395	0,724±0,103	0,885	0,474±0,313	0,694	-	-
	Yok	0,121±0,263		0,718±0,113		0,430±0,350		0,308±0,359	
HT	Var	0,125±0,259	0,289	0,707±0,118	0,278	0,444±0,319	0,996	-	-
	Yok	0,270±0,418		0,752±0,073		0,443±0,394		0,308±0,359	
KVO	Var	0,050±0,122	0,343	0,712±0,084	0,780	0,496±0,315	0,244	-	-
	Yok	0,180±0,321		0,724±0,116		0,378±0,357		0,308±0,359	
HL	Var	0,192±0,320	0,543	0,744±0,102	0,304	0,547±0,300	0,275	-	-
	Yok	0,125±0,280		0,704±0,110		0,414±0,344		0,308±0,359	

(Tablo-10'un devamı)

“High-sensitive” CRP									
		Evre-3	p	Evre-4	p	Evre-5	p	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	E	0,801±1,112	0,652	0,610±0,291	0,937	0,757±1,007	0,353	0,207±0,143	0,731
	K	0,650±0,280		0,600±0,372		1,140±1,767		0,192±0,081	
Sigara	Var	0,439±0,391	0,464	0,582	-	0,901±1,103	0,987	0,203±0,141	0,873
	Yok	0,786±0,912		0,605±0,341		0,895±1,694		0,196±0,080	
Diyabet	Var	0,441±0,283	0,183	0,580±0,352	0,696	1,206±1,845	0,306	-	-
	Yok	0,895±1,021		0,630±0,328		0,764±1,044		0,200±0,116	
HT	Var	0,758±0,965	0,814	0,636±0,355	0,462	1,109±1,517	0,089	-	-
	Yok	0,663±0,237		0,535±0,292		0,366±0,315		0,200±0,116	
KVO	Var	1,191±1,865	0,308	0,633±0,324	0,781	1,135±1,640	0,194	-	-
	Yok	0,620±0,292		0,593±0,346		0,618±0,787		0,200±0,116	
HL	Var	0,920±1,311	0,505	0,601±0,340	0,965	1,180±1,089	0,457	-	-
	Yok	0,610±0,277		0,607±0,342		0,821±1,396		0,200±0,116	
Homosistein									
		Evre-3	p	Evre-4	p	Evre-5	p	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	E	21,07±8,57	0,925	25,67±8,21	0,749	28,96±13,59	0,844	11,54±2,99	
	K	21,36±6,99		24,11±12,93		29,81±13,53		12,73±3,39	
Sigara	Var	12,68±3,89	0,015	32,60*	-	30,46±14,03	0,435	11,84±3,44	
	Yok	22,61±7,39		24,34±11,41		27,07±12,35		12,62±3,04	
Diyabet	Var	18,31±6,41	0,148	22,17±7,55	0,296	32,23±15,96	0,348	-	-
	Yok	22,79±8,19		26,99±13,81		28,00±12,23		12,21±3,23	
HT	Var	20,91±7,62	0,692	24,52±12,26	0,930	27,23±12,83	0,107	-	-
	Yok	22,48±9,37		24,94±10,03		34,58±13,99		12,21±3,23	
KVO	Var	22,22±4,03	0,724	20,57±8,58	0,266	26,91±12,81	0,240	-	-
	Yok	20,91±8,59		26,27±12,02		31,76±13,89		12,21±3,23	
HL	Var	18,93±7,41	0,189	21,76±8,57	0,261	29,90±13,09	0,870	-	-
	Yok	22,89±7,87		26,96±12,88		29,09±13,71		12,21±3,23	

*Olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle SS ve p değeri hesaplanamadı

Tablo-11: KVO öyküsü olan ve olmayan Evre-5 hastaların U-II düzeyleri karşılaştırması (Student t testi)



Tablo-12: KBH evrelerine göre, ana değişkenler ile parametrik risk faktörleri arasındaki ilişkinin Pearson korelasyon analiziyle elde edilen korelasyon katsayıları ve p değerleri

KİMK						
	Evre-3		Evre-4		Evre-5	
	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	-0,316	0,095	-0,315	0,084	-0,237	0,112
Ürik asid	0,143	0,461	0,104	0,578	-0,250	0,093
Kalsiyum	-0,564	0,001	-0,335	0,065	0,069	0,647
Fosfor	0,112	0,562	0,178	0,338	-0,198	0,187
Kalsiyum × fosfor	-0,191	0,322	0,171	0,358	-0,191	0,202
Parathormon	0,209	0,316	-0,238	0,206	-0,124	0,412
Albumin	-0,355	0,059	-0,053	0,778	0,055	0,718
Total kolesterol	-0,331	0,079	-0,314	0,085	0,206	0,170
LDL	-0,081	0,676	-0,221	0,233	0,295	0,047
HDL	-0,147	0,448	0,002	0,991	0,205	0,171
Trigliserid	0,095	0,531	-0,217	0,242	-0,495	0,006
U-II						
	Evre-3		Evre-4		Evre-5	
	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	0,291	0,126	-0,015	0,932	0,387	0,008
Ürik asid	0,094	0,626	0,267	0,132	0,234	0,118
Kalsiyum	0,264	0,167	-0,157	0,383	0,243	0,104
Fosfor	-0,200	0,298	-0,089	0,622	0,115	0,447
Kalsiyum × fosfor	-0,097	0,615	-0,149	0,408	0,035	0,816
Parathormon	0,279	0,177	-0,031	0,867	0,164	0,277
Albumin	0,243	0,205	0,037	0,839	-0,188	0,210
Total kolesterol	-0,120	0,534	-0,019	0,914	-0,136	0,369
LDL	-0,114	0,558	-0,090	0,618	-0,151	0,315
HDL	0,014	0,942	0,118	0,513	-0,059	0,698
Trigliserid	0,200	0,299	-0,003	0,988	-0,308	0,037
ADMA						
	Evre-3		Evre-4		Evre-5	
	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	-0,060	0,751	0,223	0,212	0,107	0,482
Ürik asid	-0,430	0,018	0,143	0,428	0,101	0,508
Kalsiyum	0,304	0,102	-0,116	0,522	0,069	0,651
Fosfor	0,095	0,618	-0,107	0,553	0,299	0,046
Kalsiyum × fosfor	0,257	0,171	-0,105	0,560	0,318	0,033
Parathormon	-0,061	0,768	-0,519	0,002	0,223	0,141
Albumin	0,019	0,920	0,089	0,623	-0,015	0,920
Total kolesterol	-0,004	0,984	0,163	0,366	0,203	0,180
LDL	-0,071	0,710	0,098	0,588	0,074	0,627
HDL	-0,096	0,615	0,237	0,184	0,128	0,404
Trigliserid	-0,120	0,527	-0,131	0,467	0,305	0,041

(Tablo-12'nin devamı)

Hs-CRP						
	Evre-3		Evre-4		Evre-5	
	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	-0,458	0,013	-0,165	0,392	-0,312	0,035
Ürik asid	0,112	0,564	-0,042	0,827	-0,021	0,891
Kalsiyum	-0,292	0,124	-0,355	0,059	-0,156	0,301
Fosfor	0,193	0,317	0,392	0,035	-0,447	0,002
Kalsiyum × fosfor	0,055	0,776	0,364	0,052	-0,484	0,001
Parathormon	0,045	0,829	-0,128	0,516	-0,116	0,443
Albumin	-0,309	0,103	-0,101	0,603	-0,187	0,213
Total kolesterol	0,154	0,426	-0,049	0,801	-0,101	0,503
LDL	0,152	0,430	-0,159	0,411	-0,068	0,654
HDL	0,266	0,164	0,154	0,425	0,018	0,905
Trigliserid	-0,074	0,704	-0,131	0,497	0,135	0,370
Homosistein						
	Evre-3		Evre-4		Evre-5	
	r	p	r	p	r	p
Hemoglobin	0,035	0,861	-0,061	0,773	-0,020	0,899
Ürik asid	0,102	0,607	-0,050	0,812	0,196	0,207
Kalsiyum	0,098	0,620	0,448	0,025	-0,042	0,790
Fosfor	-0,535	0,003	-0,230	0,268	-0,103	0,511
Kalsiyum × fosfor	-0,487	0,009	-0,162	0,440	-0,128	0,415
Parathormon	0,085	0,687	0,551	0,004	-0,082	0,599
Albumin	0,313	0,105	-0,115	0,583	-0,189	0,224
Total kolesterol	0,058	0,768	-0,255	0,219	-0,241	0,119
LDL	0,198	0,313	-0,262	0,207	-0,233	0,132
HDL	-0,081	0,681	-0,425	0,034	0,186	0,233
Trigliserid	-0,302	0,118	-0,054	0,799	-0,085	0,587

TARTIŞMA ve SONUÇ

KBH’nda başta U-II olmak üzere ADMA, CRP ve homosistein gibi faktörlerin, KİMK yoluyla, KVH ile bağlantısını araştırdığımız çalışmamızda, temel çalışma parametreleri olan KİMK, U-II, ADMA, homosistein ve hs-CRP düzeyleri açısından KBH grubuyla kontroller arasında anlamlı fark olduğunu saptadık. KİMK ölçümlerinin KBH grubunda kontrollere göre belirgin düzeyde yüksek olması, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup bu hastalarda artan aterosklerozun bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır [260, 262]. Hasta grubunda serum ADMA düzeyleri kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Bu konudaki çalışmalar, ADMA düzeylerinin böbrek yetmezliğinde arttığını ve bu durumun bozulan renal klerense bağlı olduğunu belirtmektedir [160, 161]. Üremik hastalarda hs-CRP düzeylerinin artmış olması inflamatuvar ortamı yansıtmaktadır. Yapılan birçok çalışma hem dializ hastalarında hem de dializden bağımsız olarak KBH hastalarında başta CRP olmak üzere inflamatuvar göstergelerin arttığını söylemektedir [176, 178]. KVO’larla bağlantılı olduğu düşünülen homosistein düzeylerinin KBH hastalarında yüksek olması da dikkat çekicidir. Birçok çalışma dializ hastalarında bu yüksekliğin artan KV riskle ilgili olduğunu öne sürmektedir [197, 198].

Tüm evreler birarada değerlendirildiğinde, U-II düzeyleri KBH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. U-II düzeyleri açısından evreler arasında fark izlenmezken, evre-3 ve evre-5 hastaların değerlerinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu, evre-4 ile kontroller arasındaki farkın istatistiksel anlama ulaşmadığını gördük. Literatürde KBH’nda U-II düzeyleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Totsune ve ark., 24 sağlıklı kontrol, 14 diyaliz ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastası ve 12 hemodiyaliz hastasında U-II düzeylerini araştırmışlar ve kontrollerle kıyaslandığında

KBH'larında U-II düzeylerinin 2 kat, diyalize girenlerde ise 3 kat arttığını izlemişlerdir. Yaş ve cinsiyet ile U-II düzeyleri arasında ilişki izlememişlerdir. Hemodiyalizden önce ve sonra bakılan U-II düzeylerinde farklılık olmadığını, dolayısıyla U-II düzeylerinin HD'den etkilenmediğini söylemişlerdir. Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının U-II düzeyleriyle kreatinin değerleri arasında ilişki görmemişlerdir. Totsune ve ark., U-II artışının, böbrek yetmezliği nedeniyle idrardan atılımının azalmasına bağlı olabileceği gibi yapımındaki artışın da buna neden olabileceğini bildirmişlerdir [218]. Yine aynı yazarlar 10 kontrol ve kreatinin klerensine göre grupladıkları 48 diyabetik hastayı kapsayan araştırmalarında (grup-1: GFH >70 ml/dk; grup-2: GFH 30-70 ml/dk; grup-3: GFH <30 ml/dk), tüm hasta gruplarında U-II düzeylerini kontrollere göre, grup-3'te ise grup-1 ve grup-2 'ye göre daha yüksek bulmuşlardır. İdrar U-II'sinin, plazma U-II düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini ve en yüksek idrar U-II atılımının grup-3'te olduğunu görmüşlerdir [243]. Aynı araştırmacılar daha önce, diyabetik olup renal fonksiyonları normal olan kişilerde (kreatinin 0,5-1 mg/dl), sağlıklı kontrollere göre, U-II düzeylerinin arttığını gösteren bir çalışma yayınlamışlardır [217]. Dolayısıyla, bu iki çalışmanın sonucundan, U-II düzeylerini yükselten faktörün yalnızca böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı anlaşılmaktadır. Böyle bir karşılaştırma yapılabilmesi için, diyabetik olup renal fonksiyon bozukluğu olanlarla, diyabetik olup renal fonksiyonları normal olan kişilerin kıyaslanması daha uygun olacaktır. Totsune ve ark.'nın çalışmasında kreatinin klerensi ile plazma U-II konsantrasyonu arasında ilişki izlenmezken, kreatinin klerensi ile idrar U-II atılımı ve fraksiyonel U-II ekskresyonu arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yani GFH azaldıkça U-II atılımı artmaktadır. Matsushita ve ark., renal tübüler anormalliği olanlarda, glomerüler patolojisi olanlara ve sağlıklı kişilere göre, gram kreatinin başına düşen, idrar

U-II konsantrasyonlarının arttığını göstermişler ve bu durumu U-II'nin proksimal tübüllerden salgılanıp, distal tübüllerden reabsorbe olmasıyla açıklamışlardır [216]. Dolayısıyla, renal patolojilere eşlik eden tübüler hasarın idrarda artmış U-II atılımına neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Zocalli ve ark. 191 kronik HD hastası ve 167 kontrolün plazma U-II düzeylerini karşılaştırmışlar ve SDBY'nde iki kat daha yüksek bulmuşlardır. Buna U-II'nin atılımındaki azalmadan çok yapımındaki artışın neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir [245]. Fakat bu çalışmada, kontrol grubu hipertansif olmayan sağlıklı kan bankası donörlerinden oluşmuş olup deneklerin diyabet, KVO öyküsü, ilaç ve sigara kullanımları ve VKİ gibi faktörlerin dikkate alınıp alınmadığı belirtilmemiştir.

Biz çalışmamızda U-II düzeylerinin, renal fonksiyon bozukluğu grubunda daha düşük olduğunu bulduk. Bu durum, ilerleyici nefron kaybıyla bozulan tübüler fonksiyonlara bağlı olarak U-II'nin idrarla atılımının artmasına bağlı olabilir. İdrar U-II düzeylerinin tayin edilmemiş olması bu çalışmanın önemli bir dezavantajıdır. U-II'nin bu hastalarda arttığını gösteren Totsune, azalan böbrek fonksiyonları ile U-II'nin vücutta biriktiğini düşünmektedir. Halbuki çalışmalarında, kreatinin kleransı ile U-II düzeyleri arasında bir korelasyon bulamamışlardır [218]. Bu da, U-II düzeylerindeki yükselmenin böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlanamayacağını düşündürmektedir. Zocalli ise bozulan renal fonksiyonlarla U-II yapımının arttığını düşünmektedir. Fakat böbreğin önemli bir U-II kaynağı olduğu, kalp, arter/ven ve böbrekteki U-II mRNA ekspresyonlarının karşılaştırılmasından anlaşılmaktadır [216]. Böbrek fonksiyonlarının kaybıyla birlikte bu üretimde azalma olması beklenecek en doğal sonuçtur. Dolayısıyla, hem idrarda atılan U-II'nin artması, hem de üretilen U-II'nin azalması bizim hastalarımızda izlenen U-II düzeylerinin düşük olmasını açıklayabilir.

Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda yapılan çalışmalar KVO öyküsü olanlarda, U-II düzeylerinin, olmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir [244, 245]. Zocalli ve ark., 3,6 yıllık takipte 191 HD hastasında U-II düzeyi düşük olan hastalarda KVO'ların daha fazla olduğu göstermişlerdir. Bu çalışmanın multivaryant analizinde yaş ve diyabetten sonra U-II düzeylerinin KVO'la ilişkili üçüncü en önemli faktör olduğu görülmüştür [245]. Deneysel çalışmalarda ise, sıçan kalbindeki iskemi-reperfüzyon modelinde U-II'nin koroner dolaşımı arttırarak, myokardial enerji ihtiyacını ve reperfüzyon hasarını azaltarak koruyucu etki gösterdiği izlenmiştir [263]. Antiinflamatuvar bir sitokin olan TGF β 1'in aterosklerozda koruyucu görevi olduğu ve U-II düzeyleri ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir [248]. Ayrıca U-II düzeylerinin SDBY hastalarında plazma fibrinojen ve ICAM-1 düzeyleri ile ters orantılı bir ilişki içinde olduğu izlenmiştir [248].

Ravani ve ark. diyaliz gereksinimi olmayan 112 evre 2-5 KBH hastasında yaklaşık 41 aylık takipte yüksek U-II düzeylerinin daha düşük KV ölümle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [244]. Bizim çalışmamızda evre-5'te KVO öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre U-II düzeylerinin anlamlı olarak düşük olması dikkat çekicidir. Evre-5 hasta grubumuzda, U-II ile hemoglobin arasında pozitif, trigliserid ile arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Bu grupta, KVO öyküsü varlığı, hemoglobin düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği gibi KVO ile ilişkili olabilecek durumlarda, U-II düzeylerinin düşük olması, sözü geçen çalışmalara uyumlu olarak, U-II'nin KVO' larda koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürebilir.

Arteriosklerozun bir göstergesi olarak kabul ettiğimiz KİMK değerleri ile U-II düzeyleri arasında ise bir korelasyon gözlenmemiştir. Literatürde diyabetik ve hipertansif hastalarda KİMK ile U-II düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar olsa da [264-266] böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda U-II düzeyleriyle KİMK

ilişisini araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda bu iki parametre arasında korelasyon izlenmemesi, KBH'da U-II ile ateroskleroz arasında multifaktöriyel ve indirekt bir ilişki olduğunu düşündürebilir.

Çalışmamızda KVO ile bağlantılı olan cinsiyet, serum albumin, CRP ve ürik asit düzeyi gibi faktörlerle U-II arasında bir ilişki izlemedik. Buna karşılık, Ravani ve ark., univaryant analizde yaş, koroner arter hastalığı hikayesi ve serum CRP düzeyi ile U-II arasında ters; erkek cinsiyet, serum kreatinini ve albumin düzeyleriyle U-II arasında ise doğru orantı saptamışlardır. U-II ile GFH, homosistein, VKİ ve ürik asit arasında ise bir ilişki gözlenmemiştir. Multivaryant analizde ise U-II düzeyiyle sadece serum albumini ve koroner arter hastalığı hikayesi bağımsız ilişkiyi sürdürmeye devam etmiştir [244].

Endotel hücrelerinde önemli düzeyde eksprese edilen U-II'nin [217] vasküler etkilerinin bir kısmının NO üzerinden olduğu düşünülmüştür [10]. SDBY hastalarında ise endojen bir inhibitör olan ADMA'nın birikmesi nedeniyle NO sentezi bozulmaktadır. ADMA düzeyleriyle U-II arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [248]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında, U-II ile ADMA açısından ilişki izlenmemiştir. Ancak evre-3 hastalarda bu iki parametre arasında istatistiksel anlama ulaşmayan marjinal bir p değeri ile ($p=0.084$) negatif korelasyon saptanmıştır. Vaka sayısının arttırılması ile, literatürle uyumlu olarak, ADMA'daki artışın U-II düzeyindeki azalma ile korelasyonu önemlilik kazanabilir.

Gold ve ark., sigara ile U-II düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, radyoimmünoassay (RIA) ile yapılan ölçümde sigara içenlerde U-II düzeylerini yüksek bulmuşlar, aynı hastalarda immunoluminometrik assay (ILMA) ile yapılan ölçümde ise

sigaranın U-II düzeylerini etkilemediğini görmüşlerdir [267]. Bizim çalışmamızda evre-3 hastalarda sigara içen grupta U-II düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunsada (p=0.049), olgu sayısının yeterli olduğu sağlıklı kontroller ve evre-5'te aynı sonuç elde edilememiştir. Evre-3'te izlenen bu fark sigara içen denek sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Evre-5 ve kontrol grubunda sigara içim oranları arasında fark olmaması nedeniyle, iki grubun U-II düzeyleri arasındaki farkın sigaradan kaynaklanmadığını düşünebiliriz.

İlk kez yoğun vazokonstriktif etkileriyle gündeme gelmiş ve HT'un patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmeye başlanmış olsa da [7] U-II'nin vasküler sistemdeki etkisi net değildir. HT'da U-II'nin rolünü araştıran Cheung ve ark., 62 hipertansif hasta ve 62 kontrol ile yaptıkları çalışmada plazma U-II düzeylerinin hipertansif hastalarda daha yüksek olduğunu ve sistolik kan basıncı ile direkt ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [222]. Thompson ve ark. ise hipertansif hastalarla kontroller arasında plazma U-II düzeyleri açısından fark izlememişlerdir [268]. Biz çalışmamızda KBH grubunda hipertansiyonu olanlarla olmayanlar arasında U-II düzeyleri açısından fark izlemedik. Bu durum KBH hastaların aldıkları antihipertansif tedavilere veya volüm yüklenmesinin etkisine bağlı olabilir. U-II'den başka vasküler tonusu etkileyen çok sayıda mediatörün varlığı ve U-II'nin damar tonüsü üzerine etkisinin net olarak bilinmemesinin de bu sonuçta rolü olabilir. Hayvan modellerinde U-II'nin farklı damar yataklarında vazokonstriksiyona neden olduğunu gözlemleyen çalışmalar varken [7, 269] vazodilatasyona yol açtığını bildirenler de vardır [226]. Gönüllü insanlarda U-II infüzyonu sonrası önkol kan akımında doza bağımlı bir azalma izlenmiştir [227]. Benzer bir başka çalışmada ise U-II önkoldaki damarlarda herhangi bir yanıt oluşturmamıştır [270]. U-II'nin endotel üzerindeki reseptörleri aracılığıyla insan mezenterik ve pulmoner resistans arterlerinde vazodilatasyona neden

olduğu da bildirilmiştir [271]. Hillier ve ark. ise küçük subkütan resistans arterleri, internal mamaryen arter, safen ven ve küçük subkutan venlerde U-II ile bir etki izlememişlerdir [272].

Sonuçlarımızda, KİMK ölçümlerinin KBH'nda kontrollere göre belirgin yüksek oluşu ve evre ilerledikçe KİMK ölçümlerinde buna paralel bir artış olması oldukça dikkat çekiciydi. Her ne kadar evre-3 hastalar ile kontroller arasındaki p değeri sınırda olsa da ($p=0,054$), KBH'nda böbrek fonksiyonu normal olanlara göre ve KBH'nda evre arttıkça aterosklerozda buna paralel bir artışın olduğu görülmektedir. KBH'da KİMK ölçümlerinin arttığını destekleyen çalışmalar vardır [259]. KİMK 'nın koroner kalp hastalığı [249] ve inme [250] ile ilişkili olduğu ve hemodiyaliz hastalarında KV mortalite artışıyla ilişkili olabileceği de bildirilmiştir [256, 257]. Nishizawa ve ark., 438 HD hastasında 30 aylık takipte KİMK'ndaki artışın yaş, cinsiyet, diyaliz başlangıcından itibaren geçen zaman, DM, kan basıncı, VKİ, HDL ve nonLDL kolesterolden bağımsız olarak, KV nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu, KV nedenlere bağlı olmayan mortalite ile ise ilişkili olmadığını izlemişlerdir [257]. Bizim çalışmamızda evre-5 hastalarda hem KVO öyküsü olan hasta oranı fazla, hem de KİMK ölçümleri yüksek olmasına rağmen, KVO varlığı ile KİMK ölçümleri arasında korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamızın mortaliteyi değerlendiren prospektif bir çalışma olmaması, ayrıca sorgulanan KVO öyküsünün sadece kararsız plağın varlığını yansıtmaması KVO sıklığı ile KİMK arasında korelasyon bulunmamış olmasını açıklayabilir.

Ayrıca DM, HT, sigara, cinsiyet, yaş gibi geleneksel risk faktörleriyle KİMK arasında da ilişki bulmadık. Literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. KİMK'nın yaşla ve artan LDL kolesterol değerleriyle orantılı olarak arttığını, artan HDL düzeylerinin ise

karotid arterdeki ateroskleroza azaltıcı yönde etki ettiğini gösteren pekçok çalışma vardır [259, 273, 274]. Kato ve ark., yaş ve KİMK arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlar, fakat cinsiyet, HD'e başlama zamanı, diyabet, kan basıncı, PTH'nun KİMK ile ilişkili olmadığını, KİMK ile albüminin negatif, CRP ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [256]. Bizim çalışmamızda evrelere göre ayrı ayrı incelenen cinsiyet, sigara, diyabet, hipertansiyon ve KVO öyküsü gibi faktörlerin KİMK ile ilişkili görünmemesi, bu gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Hiperlipidemisi olan evre-5 hastalarda ortalama KİMK değerlerinin olmayanlara göre yüksek olması bu hastalardaki yüksek KVO sıklığı ile ilişkili olabilir. Evre-5 hastalarda KİMK ile LDL arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Evre-3 hastalarda kalsiyum ile KİMK arasında anlamlı negatif korelasyon varken, evre-4'te bu değer sınırda kalmıştır; evre-5 hastalar için bu ilişkinin tamamıyla kaybolması kalsiyum-fosfor metabolizmasını dengeleyen hemodiyaliz ve fosfor bağlayıcılar gibi tedavilerin etkisine bağlı olabilir. Nitekim hiçbir evrede fosfor, kalsiyum-fosfor çarpımı, PTH ile KİMK arasında korelasyon izlenmemiştir.

Çalışmamızda, KBH grupları ve yaş-cins uyumlu kontroller arasında VKİ açısından bazı farklılıklar izledik. Evre-3 ve evre-4 arasında ve tüm evrelerle kontroller arasında VKİ farkı yokken, evre-5 hastaların VKİ'leri hem evre-3, hem de evre-4'teki hastalardan düşüktü. Beslenme durumunun bir göstergesi olan VKİ'ndeki bu azalma ve protein-enerji malnutrisyonu diyaliz hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Bizim çalışmamızda da KBH evresi ilerledikçe VKİ'inde bir düşme eğilimi görülmektedir. SDBY hastalarıyla kontroller arasında fark izlenmemesi ise HD'e giren hastaların hepsinde kuru ağırlığa ulaşamamış olması olabilir. Nitekim VKİ'i volüm yükünden etkilenmektedir. Bu hasta

grubunda prevelansı %10-70 gibi geniş bir dağılım gösteren malnutrisyonun, mortalite ile de arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir [275].

KBH'nda proinflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren bir çok çalışma vardır [276-279]. CRP, IL-6 gibi proinflamatuvar göstergelerindeki artışın diyaliz hastalarında kötü prognoza [280] ve malnutrisyona [281, 282] işaret ettiği bildirilmiştir. SDBY'nde olduğu gibi [157, 280], SDBY'ne ulaşmamış hastalarda da CRP düzeyleri artmıştır [283, 284]. Stenvinkel ve ark., 109 diyaliz ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastasının %32'sinde CRP düzeylerinin normal sınırın üzerinde olduğunu izlemişlerdir [157]. Bu tablonun büyük ölçüde sistemik inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [285]. Çalışmamızda tüm KBH evrelerinde, hs-CRP düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Diyaliz yapılan evre-5 hastalarında ise hs-CRP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre önemli düzeyde artmıştı. Bunun esas nedeni diyalizle ilgili faktörler, yani biokompatibilite sorunlarıdır. Artifisiyel membranlarla karşılaşan fagositer sistem ve kompleman sistemi aktive olarak inflamatuvar bir yanıtın başlamasına neden olur. Örneğin, biokompatibilitesi düşük olan membranlarla (cupraammonium) yapılan diyaliz seansı sonrası, biokompatibilitesi yüksek olanlarla (polysulfon) yapılan seansa göre, CRP düzeyleri daha fazla artış göstermektedir. Hemodiyaliz işlemi sırası ve sonrasında IL-6, fibrinojen ve CRP yapımından artış olduğu bildirilmiştir [286]. "Ultra-pure" diyalizat kullanılan hastalarda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin daha düşük olması ise, konvansiyonel sıvılarla yapılan diyalizde mikrobik kontaminasyonun-endotoksinlerin inflamasyonu uyarıcı rol oynayabileceğini düşündürmektedir [287].

Biz çalışmamızda KİMK ile hs-CRP değerleri arasında bir ilişki izlemedik. Stenvinkel ve ark., CRP ≥ 10 mg/l olan prediyaliz hastalarında KİMK' nın, CRP < 10 mg/l olanlara göre

anlamli olarak arttığını göstermiştir [157]. Zocalli ve ark. ise SDBY hastalarında CRP düzeylerinin univariate analizde KİMK değerleriyle ilişkili olduğunu fakat multivariate analizde bu ilişkinin kaybolduğunu izlemişlerdir [288].

Altta yatan akut faz cevabının göstergelerinden biri de serum albuminindeki azalmadır. Biz çalışmamızda, KBH evresi ilerledikçe serum albümin değerinin ilerleyici olarak düştüğünü fakat sadece evre-3 ile 5 arasındaki farkın istatistiksel anlam taşıdığını gördük. Albumin düşüklüğünün diyaliz hastalarında önemli bir prognostik gösterge olduğunu gösteren çalışmalar vardır. SDBY’nde düşen albumin düzeyleri artmış mortalite riskiyle ilişkilidir [289]. Çok ciddi protein kısıtlamasının (diyaliz hastalarına özgü koruyucu diyetler, anoreksiye bağlı alım azlığı gibi) serum albumin düzeylerini azalttığı gösterilmiş olsa da albumini düşüren esas faktör sistemik inflamatuvar yanıttır. Sentezinde azalma, katabolizmasında artış ve ekstrasvazasyon gibi mekanizmalarla albumin düzeyinin inflamasyonda azaldığı düşünülmektedir [290].

Çalışmamızda ele aldığımız klasik risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, HT, DM ve hiperlipidemi açısından evreler arasında fark yokken, evre-5 hastalarda KVO sıklığı anlamlı olarak fazlaydı. Bu çalışmada, KBH grubunda evre ilerledikçe izlenen hemoglobin azalması, fosfor ve PTH düzeylerinin artması, renal fonksiyon kaybının patofizyolojisi ile ilgili değişikliklerdir. KBH’na özgü olan bu risk faktörlerinin hepsi artmış KV mortalite ile ilişkilidir. Evre-5 hastalarımızda VKİ’nde düşüklük, hs-CRP yüksekliği gibi inflamasyonla ilgili faktörlerin ve anemi, fosfor metabolizması değişiklikleri gibi geleneksel olmayan risk faktörlerinin varlığı, daha önce belirtilmiş olan literatüre dayalı olarak, bu hastalarda artmış KVO öyküsünü açıklayabilir.

Literatürde ADMA düzeylerinin böbrek yetmezliğinde arttığını gösteren çalışmalar vardır [160, 291]. Bizim çalışmamızda da ADMA düzeylerinin evre-4 ve evre-5 hastalarda kontrollere göre yüksek olduğu görüldü; evre-3 ile kontrol grubu arasında ise fark yoktu. Bulduğumuz bu sonuçlar literatürle uyumludur. SDBY hastalarında ADMA düzeylerinin aterosklerotik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu [292] ve hem tüm nedenlere bağlı, hem de KV mortalitenin bir göstergesi olabileceği [161] bildirilmiştir. Bu hastalarda plazma norepinefrin ve ADMA konsantrasyonlarının yakın korelasyon gösterdiği ve KVO'ların oluşumuna benzer mekanizmalarla katkıda bulunduğu düşünülmektedir [293]. Biz çalışmamızda KVO öyküsü ile ADMA düzeyleri arasında bir ilişki görmedik. Bu durum, bizim çalışmamızda ADMA düzeyleri değerlendirilen KVO geçirmiş hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Literatürde hem SDBY hem de KBH hastalarında ADMA düzeyleri ile KİMK arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen [288, 294], biz çalışmamızda, hasta gruplarında ADMA ile KİMK arasında korelasyon izlemedik; sadece kontrol grubunda her iki parametre arasında pozitif bir korelasyon bulduk. ADMA ile homosistein ve hs-CRP arasında korelasyon izlemedik.

Sonuçlarımıza göre ADMA düzeylerinin DM, HT, hiperlipidemi varlığı, cinsiyet, sigara gibi klasik risk faktörleri ve KVO öyküsü ile ilişkisi gözükmemektedir. Evre-5'te fosfor, kalsiyum fosfor çarpımı ve trigliserid düzeyleri ile ADMA arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptadık. Fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı ile benzer korelasyonları hs-CRP ile de izledik. Evre-5 hastalarda hem ADMA ve hs-CRP'nin yüksek olması, hem de kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bu faktörlerin yüksek olması, bunların üremi ile ilişkili olarak ortak hareket eden faktörler olduğunu düşündürmektedir. Aralarındaki nedensel ilişkinin ortaya konması için daha çok kontrollü çalışma yapılmasına gerek vardır.

Homosistein düzeylerinin KBH'nda arttığını gösteren birçok çalışma vardır [184, 259]. Bizim çalışmamızda da homosistein düzeyleri, KBH'larında kontrollerden yüksek bulundu ve evre ilerledikçe homosistein düzeyinin ilerleyici olarak arttığı görüldü. Buna karşın homosistein düzeyleriyle KİMK arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Literatürde, genel popülasyonda artmış homosistein düzeylerinin KİMK ölçümleri ile ilişkisini gösteren veriler vardır [295, 296]. Böbrek yetmezliğinde de benzer bir bağlantı kurulmuştur [297]. Buna karşılık Leskinen ve ark., 58 prediyaliz hastası, 36 diyaliz hastası ve 41 renal transplant alıcısında homosistein düzeylerinin artmış olduğunu bulmuş olsalar da KİMK ile homosistein arasında bir korelasyon gözlememişlerdir [274]. İlginç olarak sadece kontrol grubunda homosistein düzeyleri ile KİMK arasında ilişki izlenmiştir. Zoungas ve ark., 315 hastada (53 prediyaliz ve 262 diyaliz hastası) KİMK'nın kontrollere göre artmış olduğunu fakat homosistein düzeyleriyle korelasyon göstermediğini görmüşlerdir [298]. Buna karşın, predializ, hemodializ ve periton dializi hastalarında homosistein ile KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışmada, bu popülasyonun plazma homosistein düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ancak KİMK ile bu anlamlı yüksekliklerin bir korelasyon içinde olmadığı, ilaveten KV ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir [256, 259, 260]. Çalışmamızda, tüm gruplarda DM, HT, hiperlipidemi varlığı ve KVO öyküsü ile homosistein arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda bazı değişkenler ve risk faktörleri arasında bulduğumuz tek tek korelasyonlar incelenen gruplardaki olgu sayılarının azlığı nedeniyle yorumlanamamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; KBH evresi ilerledikçe sistemik aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK'nda anlamlı artış olmakta, homosistein düzeyleri

yükselmekte ve hs-CRP evre-5 hastalarda anlamlı yüksek düzeylere ulaşmaktadır. U-II düzeyleri KBH olan vakalarımızda, olası yapım azlığı ya da atılım fazlalığına bağlı olarak, anlamlı düşük düzeylerde seyretmekte ve evre-5 hastalarda artmış KVO varlığı ile anlamlı bir birliktelik sergilemektedir. Evre-5 hastalarda, fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı ile ADMA ve hs-CRP arasında, muhtemelen üremiye özgü faktörler nedeniyle, yakın korelasyonlar izlenmektedir.

ÖZET

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ATEROGENEZİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN PLAZMA ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışmada aterogenezi etkileyen geleneksel ve kronik böbrek hastalığına özgü risk faktörlerinin ve bu risk faktörleri üzerinde etkili olabilecek ADMA, homosistein, CRP'nin, plazma ürotensin-II düzeyleri ile ilişkisini araştırdık. Karotis intima media kalınlığını aterosklerozun göstergesi olarak alıp; otuz adet evre-3, 33 adet evre-4, 46 adet evre-5 olmak üzere toplam 109 kronik böbrek hastasında ve 35 sağlıklı kontrolde karotis intima media kalınlığını, ürotensin-II, ADMA, homosistein ve CRP düzeylerini değerlendirdik. Nonparametrik risk faktörlerinin frekans değerlerini araştırdık ve parametrik risk faktörlerinin ölçümlerini yaptık.

Bulgularımıza göre karotis intima media kalınlığı, evre-4 ve evre-5'te, evre-3 ve kontrol grubuna; evre-5'te evre-4'e göre önemli ölçüde artmıştı. Ürotensin-II düzeyleri evre-3 ve evre-5'te kontrol grubuna göre düşük bulundu. Kontrol grubuna göre homosistein düzeyleri bütün evrelerde, CRP evre-5'te, ADMA ise evre-4'te yüksekti. Ürotensin-II, CRP, ADMA ve homosistein ile KİMK arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Evre-5'te hiperlipidemisi olan hastaların karotis intima-media kalınlığı olmayanlara göre yüksek; kardiyovasküler olay öyküsü olanların ürotensin-II düzeyleri olmayanlara göre düşük bulundu. Evre-5 hastaların fosfor ve kalsiyum fosfor çarpımı ile ADMA ve CRP düzeyleri arasında; trigliserid düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı ve ürotensin-II düzeyleri arasında, hemoglobin düzeyleri ile ürotensin-II ve CRP arasında korelasyon bulundu.

Sonuç olarak, böbrek fonksiyon bozukluğunda karotis intima media kalınlıkları ile ADMA, CRP ve homosistein düzeyleri artış, U-II düzeyleri ise düşüş göstermektedir. Bu düşüşe paralel artmış KVO öyküsü, U-II'nin bu hasta grubunda KVO' larda koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürebilir. Diyalize giren hastalarda anemi, CRP artışı, düşük VKİ ve albümin, kalsiyum fosfor metabolizması bozuklukları gibi faktörlerin varlığı, artan KV riske üremiyle inflamasyonun birlikte zemin hazırladığını düşündürmektedir.

ASSOCIATION OF UROTENSIN-II WITH FACTORS INFLUENCING ATHEROGENESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

In this study, we investigated the relationship of plasma urotensin-II with cardiovascular risk factors, whether traditional or specific to chronic kidney disease, and with ADMA, homocystein and CRP, which may have an influence on those risk factors. 109 CKD patients (30 stage-3, 33 stage-4, 46 stage-5) and 35 healthy controls were included in the study. Serum ADMA, homocystein, CRP and plazma urotensin-II levels were measured and ultrasonographic carotid artery intima-media thickness, which has been accepted as a marker of atherosclerosis, were determined in all participants. Frequencies of nonparametric risk factors and levels of parametric risk factors were measured.

We found that carotid artery intima-media thickness was significantly higher in stage 4 and 5 patients compared to stage 3 and controls and also in stage 5 compared to stage 4. Urotensin-II levels were lower in stage 3 and 5 patients compared to controls. Homocystein levels were higher in all stages of CKD, CRP in stage 5 and ADMA in stage 4 compared to control group. There was no significant correlation between urotensin-II and ADMA, CRP, homocystein and CIMT. In stage 5, CIMT of patients with hyperlipidemia were higher and Urotensin-II levels were lower in patients with a history of cardiovascular disease compared to patients without these comorbidities. Phosphate levels and calcium-phosphate product were correlated with ADMA and CRP, triglycerides wih CIMT and urotensin-II, hemoglobin with urotensin-II and CRP in stage 5 patients.

In conclusion, CIMT and ADMA, CRP and homocystein levels are increased while U-II levels are decreased in renal dysfunction. This decline, in parallel with an increased rate of cardiovascular accident history, may suggest a protective role for U-II in these patients. Presence of anemia, higher CRP levels, lower BMI and serum albumin and impaired calcium and phosphate metabolism, may indicate that the interplay of uremia and inflammation sets the ground for cardiovascular diseases in dialysis patients.

KAYNAKLAR

1. *Patient Mortality and Survival*. American Journal of Kidney Diseases, 1998. 32 (Suppl 1)(2): p. 69-80.
2. *ESRD morbidity & mortality*. United States Renal Data System (USRDS) 2007 2007 [cited; Available from: http://www.usrds.org/2007/pdf/06_hosp_morte_07.pdf.
3. Foley, R.N., et al., *Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(2): p. 489-95.
4. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112-9.
5. Sarnak, M.J., et al., *Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency*. Clin Nephrol, 2002. 57(5): p. 327-35.
6. Zoccali, C., F. Mallamaci, and G. Tripepi, *Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease*. Kidney Int Suppl, 2003(85): p. S105-10.
7. Ames, R.S., et al., *Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14*. Nature, 1999. 401(6750): p. 282-6.
8. Tolle, M. and M. van der Giet, *Cardiorenovascular effects of urotensin II and the relevance of the UT receptor*. Peptides, 2008. 29(5): p. 743-63.
9. Bousette, N., et al., *Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta*. Atherosclerosis, 2004. 176(1): p. 117-23.
10. Maguire, J.J. and A.P. Davenport, *Is urotensin-II the new endothelin?* Br J Pharmacol, 2002. 137(5): p. 579-88.
11. Cooke, J.P., *Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?* Circulation, 2004. 109(15): p. 1813-8.
12. *Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis*. JAMA, 2002. 288(16): p. 2015-22.
13. Wald, D.S., M. Law, and J.K. Morris, *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. BMJ, 2002. 325(7374): p. 1202.
14. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med, 2004. 350(14): p. 1387-97.
15. Koenig, W., et al., *Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998*. Clin Chem, 2008. 54(2): p. 335-42.
16. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. American Journal of Kidney Diseases, 2002. 39(2, Suppl.1): p. 1-246.
17. Hsu, C.Y. and G.M. Chertow, *Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease*. Am J Kidney Dis, 2000. 36(2): p. 415-8.
18. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(1): p. 1-12.
19. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. 16(1): p. 31-41.
20. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 461-70.
21. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. National Kidney Foundation [cited; Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm.

22. *ESRD incidence & prevalence*. United States Renal Data System (USRDS) 2007 [cited; Available from: http://www.usrds.org/2007/pdf/02_incid_prev_07.pdf.
23. *Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007. 56(8): p. 161-5.
24. Mokdad, A.H., et al., *The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States*. JAMA, 2001. 286(10): p. 1195-200.
25. *Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey*. Türk Nefroloji Derneği, 2006.
26. Thorp, M.L., et al., *Managing the burden of chronic kidney disease*. Dis Manag, 2006. 9(2): p. 115-21.
27. Mokdad, A.H., et al., *Actual causes of death in the United States, 2000*. JAMA, 2004. 291(10): p. 1238-45.
28. Khan, S.S., et al., *Health care utilization among patients with chronic kidney disease*. Kidney Int, 2002. 62(1): p. 229-36.
29. Schoolwerth, A.C., et al., *Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan*. Prev Chronic Dis, 2006. 3(2): p. A57.
30. O'Hare, A.M., et al., *Age affects outcomes in chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2007. 18(10): p. 2758-65.
31. Levey, A.S., et al., *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*. Am J Kidney Dis, 1998. 32(5): p. 853-906.
32. Brunner, F.P. and N.H. Selwood, *Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. The EDTA Registration Committee*. Kidney Int Suppl, 1992. 38: p. S4-15.
33. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. 351(13): p. 1296-305.
34. Levin, A., et al., *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter*. Am J Kidney Dis, 2001. 38(6): p. 1398-407.
35. Wright, J.R., et al., *A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease*. Am J Kidney Dis, 2002. 39(6): p. 1153-61.
36. Brewster, U.C., J.F. Setaro, and M.A. Perazella, *The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states*. Am J Med Sci, 2003. 326(1): p. 15-24.
37. Elsayed, E.F., et al., *Cardiovascular disease and subsequent kidney disease*. Arch Intern Med, 2007. 167(11): p. 1130-6.
38. Weiner, D.E., et al., *Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease*. Am J Kidney Dis, 2006. 48(3): p. 392-401.
39. Schrier, R.W., *Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor?* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(1): p. 1-8.
40. Keane, W.F., *Metabolic pathogenesis of cardiorenal disease*. Am J Kidney Dis, 2001. 38(6): p. 1372-5.
41. Sary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1995. 92(5): p. 1355-74.
42. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. 340(2): p. 115-26.
43. Slager, C.J., et al., *The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. 2(9): p. 456-64.

44. Dai, G., et al., *Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(41): p. 14871-6.
45. Nagel, T., et al., *Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells*. J Clin Invest, 1994. 94(2): p. 885-91.
46. Resnick, N., et al., *Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90(16): p. 7908.
47. Helenius, G., et al., *Effect of shear stress on the expression of coagulation and fibrinolytic factors in both smooth muscle and endothelial cells in a co-culture model*. Eur Surg Res, 2008. 40(4): p. 325-32.
48. Nakashima, Y., et al., *Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. 18(5): p. 842-51.
49. Boisvert, W.A., et al., *A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice*. J Clin Invest, 1998. 101(2): p. 353-63.
50. Kinlay, S. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy*. Am J Cardiol, 1997. 80(9A): p. 11I-16I.
51. Steinberg, D., *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance*. J Biol Chem, 1997. 272(34): p. 20963-6.
52. Han, J., et al., *Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36*. J Biol Chem, 1997. 272(34): p. 21654-9.
53. Hansson, G.K., et al., *Immune mechanisms in atherosclerosis*. Arteriosclerosis, 1989. 9(5): p. 567-78.
54. Qiao, J.H., et al., *Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice*. Am J Pathol, 1997. 150(5): p. 1687-99.
55. Gibbons, G.H., R.E. Pratt, and V.J. Dzau, *Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II*. J Clin Invest, 1992. 90(2): p. 456-61.
56. Mach, F., et al., *Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling*. Nature, 1998. 394(6689): p. 200-3.
57. Nehler, M.R., L.M. Taylor, Jr., and J.M. Porter, *Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review*. Cardiovasc Surg, 1997. 5(6): p. 559-67.
58. Nygard, O., et al., *Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med, 1997. 337(4): p. 230-6.
59. Muhlestein, J.B., et al., *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*. Circulation, 1998. 97(7): p. 633-6.
60. Melnick, J.L., E. Adam, and M.E. Debakey, *Cytomegalovirus and atherosclerosis*. Eur Heart J, 1993. 14 Suppl K: p. 30-8.
61. Nicholson, A.C. and D.P. Hajjar, *Herpesvirus in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. 18(3): p. 339-48.
62. Gupta, S., et al., *Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction*. Circulation, 1997. 96(2): p. 404-7.
63. Gurfinkel, E., et al., *Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study*. ROXIS Study Group. Lancet, 1997. 350(9075): p. 404-7.
64. Bachmaier, K., et al., *Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry*. Science, 1999. 283(5406): p. 1335-9.

65. Shah, P.K., *Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis*. Vasc Med, 1998. 3(3): p. 199-206.
66. Shah, P.K., *Plaque disruption and thrombosis. Potential role of inflammation and infection*. Cardiol Clin, 1999. 17(2): p. 271-81.
67. Rajavashisth, T.B., et al., *Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators*. Circulation, 1999. 99(24): p. 3103-9.
68. Xu, X.P., et al., *Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages*. Circulation, 1999. 99(8): p. 993-8.
69. Pryshchep, S., et al., *T cell recognition and killing of vascular smooth muscle cells in acute coronary syndrome*. Circ Res, 2006. 98(9): p. 1168-76.
70. Sato, K., et al., *TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque*. J Exp Med, 2006. 203(1): p. 239-50.
71. Wallner, K., et al., *EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. 24(8): p. 1416-21.
72. Moreno, P.R., et al., *Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes*. Circulation, 1996. 94(12): p. 3090-7.
73. Burke, A.P., et al., *Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women*. Circulation, 1998. 97(21): p. 2110-6.
74. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. 336(14): p. 973-9.
75. Haverkate, F., et al., *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group*. Lancet, 1997. 349(9050): p. 462-6.
76. Levenson, J., et al., *Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. 15(9): p. 1263-8.
77. Eggen, D.A., J.P. Strong, and H.C. McGill, Jr., *Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution*. Circulation, 1965. 32(6): p. 948-55.
78. McCarthy, J.H. and F.J. Palmer, *Incidence and significance of coronary artery calcification*. Br Heart J, 1974. 36(5): p. 499-506.
79. Sangiorgi, G., et al., *Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology*. J Am Coll Cardiol, 1998. 31(1): p. 126-33.
80. Bostrom, K., et al., *Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions*. J Clin Invest, 1993. 91(4): p. 1800-9.
81. Fitzpatrick, L.A., et al., *Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis*. J Clin Invest, 1994. 94(4): p. 1597-604.
82. Guerin, A.P., et al., *Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006. 15(2): p. 105-10.
83. Johnson, R.C., J.A. Leopold, and J. Loscalzo, *Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications*. Circ Res, 2006. 99(10): p. 1044-59.
84. Ketteler, M., G. Schlieper, and J. Floege, *Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon*. Hypertension, 2006. 47(6): p. 1027-34.
85. Russo, D., et al., *Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis*. Am J Kidney Dis, 2004. 44(6): p. 1024-30.
86. London, G.M., et al., *Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(9): p. 1731-40.

87. Pannier, B., et al., *Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients*. Hypertension, 2005. 45(4): p. 592-6.
88. London, G.M., et al., *Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005. 14(6): p. 525-31.
89. Moe, S.M., et al., *Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD)*. Kidney Int, 2005. 67(6): p. 2295-304.
90. Moe, S.M., *Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease*. Eur J Clin Invest, 2006. 36 Suppl 2: p. 51-62.
91. Shanahan, C.M., et al., *Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification*. Circulation, 1999. 100(21): p. 2168-76.
92. Jono, S., et al., *Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification*. Circ Res, 2000. 87(7): p. E10-7.
93. Steitz, S.A., et al., *Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers*. Circ Res, 2001. 89(12): p. 1147-54.
94. Reynolds, J.L., et al., *Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(11): p. 2857-67.
95. Shanahan, C.M., et al., *The role of Gla proteins in vascular calcification*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 1998. 8(3-4): p. 357-75.
96. Luo, G., et al., *Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein*. Nature, 1997. 386(6620): p. 78-81.
97. Jono, S., et al., *Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography*. Thromb Haemost, 2004. 91(4): p. 790-4.
98. Ketteler, M., *Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005. 14(4): p. 337-42.
99. Ketteler, M., et al., *Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study*. Lancet, 2003. 361(9360): p. 827-33.
100. Mehrotra, R., et al., *Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification*. Kidney Int, 2005. 67(3): p. 1070-7.
101. Giachelli, C.M. and S. Steitz, *Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization*. Matrix Biol, 2000. 19(7): p. 615-22.
102. Steitz, S.A., et al., *Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification*. Am J Pathol, 2002. 161(6): p. 2035-46.
103. Ohri, R., et al., *Mitigation of ectopic calcification in osteopontin-deficient mice by exogenous osteopontin*. Calcif Tissue Int, 2005. 76(4): p. 307-15.
104. Nitta, K., et al., *Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients*. Nephron, 2001. 89(4): p. 455-8.
105. Berndt, T.J., S. Schiavi, and R. Kumar, *"Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis*. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. 289(6): p. F1170-82.
106. Razzaque, M.S., et al., *FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad*. Nephrol Dial Transplant, 2005. 20(10): p. 2032-5.
107. Shigematsu, T., et al., *Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency*. Am J Kidney Dis, 2004. 44(2): p. 250-6.
108. Goodman, W.G., et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. N Engl J Med, 2000. 342(20): p. 1478-83.

109. Buckalew, V.M., Jr., et al., *Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Am J Kidney Dis, 1996. 28(6): p. 811-21.
110. Longenecker, J.C., et al., *Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study.* J Am Soc Nephrol, 2002. 13(7): p. 1918-27.
111. Locatelli, F., et al., *Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment.* Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(3): p. 459-68.
112. Foley, R.N., et al., *Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease.* Kidney Int, 1996. 49(5): p. 1379-85.
113. Guyton, A.C. and T.G. Coleman, *Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension.* 1969. J Am Soc Nephrol, 1999. 10(10): p. 2248-58.
114. Converse, R.L., Jr., et al., *Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure.* N Engl J Med, 1992. 327(27): p. 1912-8.
115. Neumann, J., et al., *Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment.* Kidney Int, 2004. 65(5): p. 1568-76.
116. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction.* J Am Soc Nephrol, 2004. 15(8): p. 1983-92.
117. Kasiske, B.L., *Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease.* Am J Kidney Dis, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S142-56.
118. Quaschnig, T., et al., *Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease.* Am J Kidney Dis, 2001. 38(4 Suppl 1): p. S14-9.
119. Magnus, P. and R. Beaglehole, *The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth.* Arch Intern Med, 2001. 161(22): p. 2657-60.
120. Sarnak, M.J. and A.S. Levey, *Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm.* Am J Kidney Dis, 2000. 35(4 Suppl 1): p. S117-31.
121. Locatelli, F., et al., *Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.* Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(7): p. 1272-80.
122. London, G., *Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population.* Nephrol Dial Transplant, 2001. 16 Suppl 2: p. 3-6.
123. Foley, R.N., et al., *The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and and mortality in end-stage renal disease.* Am J Kidney Dis, 1996. 28(1): p. 53-61.
124. Levin, A., et al., *Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin.* Am J Kidney Dis, 1999. 34(1): p. 125-34.
125. Iaina, A., D.S. Silverberg, and D. Wexler, *Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal-anemia syndrome.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. 2(2): p. 95-100.
126. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis.* J Am Soc Nephrol, 2004. 15(8): p. 2208-18.
127. Young, E.W., et al., *Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* Am J Kidney Dis, 2004. 44(5 Suppl 2): p. 34-8.
128. Young, E.W., et al., *Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study.* Kidney Int, 2005. 67(3): p. 1179-87.
129. Block, G.A., et al., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study.* Am J Kidney Dis, 1998. 31(4): p. 607-17.
130. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol, 2001. 12(10): p. 2131-8.

131. De Boer, I.H., et al., *The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(11): p. 2762-9.
132. Jofre, R., et al., *Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(12 Suppl 3): p. S274-80.
133. Vaziri, N.D., F. Oveisi, and Y. Ding, *Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension*. Kidney Int, 1998. 53(6): p. 1748-54.
134. Himmelfarb, J., et al., *The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia*. Kidney Int, 2002. 62(5): p. 1524-38.
135. Becker, B.N., et al., *Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors*. J Am Soc Nephrol, 1997. 8(3): p. 475-86.
136. Tetta, C., et al., *An overview of haemodialysis and oxidant stress*. Blood Purif, 1999. 17(2-3): p. 118-26.
137. Halliwell, B., J.M. Gutteridge, and C.E. Cross, *Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?* J Lab Clin Med, 1992. 119(6): p. 598-620.
138. Allen, R.C., et al., *The superoxide anion and singlet molecular oxygen: their role in the microbicidal activity of the polymorphonuclear leukocyte*. Biochem Biophys Res Commun, 1974. 60(3): p. 909-17.
139. Sies, H., *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. Exp Physiol, 1997. 82(2): p. 291-5.
140. Galle, J., *Oxidative stress in chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(11): p. 2135-7.
141. Vaziri, N.D., et al., *Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency*. Kidney Int, 2003. 63(1): p. 179-85.
142. Yeun, J.Y. and G.A. Kaysen, *C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000. 9(6): p. 621-30.
143. Stenvinkel, P., et al., *A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients*. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13(10): p. 2594-600.
144. Touyz, R.M., et al., *p47phox associates with the cytoskeleton through cortactin in human vascular smooth muscle cells: role in NAD(P)H oxidase regulation by angiotensin II*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(3): p. 512-8.
145. Daugherty, A., et al., *Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions*. J Clin Invest, 1994. 94(1): p. 437-44.
146. Pecoits-Filho, R., et al., *A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients*. Kidney Int Suppl, 2003(84): p. S172-6.
147. Hasselwander, O. and I.S. Young, *Oxidative stress in chronic renal failure*. Free Radic Res, 1998. 29(1): p. 1-11.
148. Kielstein, J.T., et al., *Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease*. Kidney Int Suppl, 2001. 78: p. S9-13.
149. Passauer, J., et al., *Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(4): p. 959-65.
150. Weiss, T., et al., *Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease*. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13(9): p. 2317-21.
151. Tetta, C., et al., *Vascular calcifications as a footprint of increased calcium load and chronic inflammation in uremic patients: a need for a neutral calcium balance during hemodialysis?* Int J Artif Organs, 2002. 25(1): p. 18-26.

152. Stehouwer, C.D. and Y.M. Smulders, *Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(8): p. 2106-11.
153. Kaysen, G.A. and J.P. Eiserich, *The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(3): p. 538-48.
154. Pecoits-Filho, R., et al., *Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(6): p. 1212-8.
155. Pecoits-Filho, R., B. Lindholm, and P. Stenvinkel, *The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter*. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17 Suppl 11: p. 28-31.
156. Stenvinkel, P., et al., *Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome)*. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15(7): p. 953-60.
157. Stenvinkel, P., et al., *Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure*. Kidney Int, 1999. 55(5): p. 1899-911.
158. Vallance, P. and J. Leiper, *Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. 24(6): p. 1023-30.
159. Kielstein, J.T., et al., *Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans*. Circulation, 2004. 109(2): p. 172-7.
160. Vallance, P., et al., *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure*. Lancet, 1992. 339(8793): p. 572-5.
161. Zoccali, C., et al., *Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study*. Lancet, 2001. 358(9299): p. 2113-7.
162. Matsuguma, K., et al., *Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(8): p. 2176-83.
163. Ravani, P., et al., *Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(8): p. 2449-55.
164. Kielstein, J.T., et al., *Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(1): p. 170-6.
165. Kielstein, J.T., et al., *ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease?* Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(9): p. 1742-5.
166. Yeh, E.T., *CRP as a mediator of disease*. Circulation, 2004. 109(21 Suppl 1): p. II11-4.
167. Ridker, P.M., et al., *Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women*. JAMA, 2005. 294(3): p. 326-33.
168. Griselli, M., et al., *C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction*. J Exp Med, 1999. 190(12): p. 1733-40.
169. Torzewski, J., et al., *C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. 18(9): p. 1386-92.
170. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction*. Circulation, 1997. 95(1): p. 97-103.
171. Pepys, M.B., I.F. Rowe, and M.L. Baltz, *C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins*. Int Rev Exp Pathol, 1985. 27: p. 83-111.

172. Bhakdi, S., et al., *Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(10): p. 2348-54.
173. Cermak, J., et al., *C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor*. *Blood*, 1993. 82(2): p. 513-20.
174. Nakagomi, A., S.B. Freedman, and C.L. Geczy, *Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment*. *Circulation*, 2000. 101(15): p. 1785-91.
175. Heinrich, J., et al., *Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain*. *Thromb Haemost*, 1995. 73(3): p. 374-9.
176. Docci, D., et al., *Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients*. *Nephron*, 1990. 56(4): p. 364-7.
177. McIntyre, C., et al., *Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients*. *Clin Nephrol*, 1997. 48(6): p. 371-4.
178. Stuveling, E.M., et al., *C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population*. *Kidney Int*, 2003. 63(2): p. 654-61.
179. Wanner, C., et al., *Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients*. *Kidney Int Suppl*, 2002(80): p. 99-102.
180. Noh, H., et al., *Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. *Perit Dial Int*, 1998. 18(4): p. 387-94.
181. Yeun, J.Y., et al., *C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(3): p. 469-76.
182. INVESTIGATORS, C.C.R.E.E.i.D.P., *C-reactive protein and atherosclerosis in dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(10): p. 2710-1.
183. Refsum, H., et al., *Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion*. *Clin Chem*, 2004. 50(1): p. 3-32.
184. Robinson, K., et al., *Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations*. *Circulation*, 1996. 94(11): p. 2743-8.
185. Dennis, V.W. and K. Robinson, *Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease*. *Kidney Int Suppl*, 1996. 57: p. S11-7.
186. Wollesen, F., et al., *Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus*. *Kidney Int*, 1999. 55(3): p. 1028-35.
187. McCully, K.S., *Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis*. *Am J Pathol*, 1969. 56(1): p. 111-28.
188. Blundell, G., et al., *Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration*. *Atherosclerosis*, 1996. 122(2): p. 163-72.
189. Stamler, J.S., et al., *Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen*. *J Clin Invest*, 1993. 91(1): p. 308-18.
190. Tsai, J.C., et al., *Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(14): p. 6369-73.
191. Blom, H.J., et al., *Lipid peroxidation in homocysteinaemia*. *J Inher Metab Dis*, 1992. 15(3): p. 419-22.
192. Frauscher, G., et al., *Oral administration of homocysteine leads to increased plasma triglycerides and homocysteic acid-additional mechanisms in homocysteine induced endothelial damage?* *Life Sci*, 1995. 57(8): p. 813-7.
193. Ma, J., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians*. *Circulation*, 1996. 94(10): p. 2410-6.

194. Stampfer, M.J., et al., *A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians*. JAMA, 1992. 268(7): p. 877-81.
195. Brattstrom, L. and D.E. Wilcken, *Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?* Am J Clin Nutr, 2000. 72(2): p. 315-23.
196. Verhoef, P., et al., *A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke*. Stroke, 1994. 25(10): p. 1924-30.
197. Jungers, P., et al., *Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study*. Nephrol Dial Transplant, 1997. 12(12): p. 2597-602.
198. Moustapha, A., et al., *Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease*. Circulation, 1998. 97(2): p. 138-41.
199. Bayes, B., et al., *Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(1): p. 106-12.
200. Bostom, A.G., et al., *Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(11): p. 2554-8.
201. Mallamaci, F., et al., *Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2002. 61(2): p. 609-14.
202. Suliman, M.E., et al., *Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2000. 57(4): p. 1727-35.
203. Marcucci, R., et al., *Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients*. Transplantation, 2003. 75(9): p. 1551-5.
204. Till, U., et al., *Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12*. Atherosclerosis, 2005. 181(1): p. 131-5.
205. Vermeulen, E.G., et al., *Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2000. 355(9203): p. 517-22.
206. Schnyder, G., et al., *Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2002. 288(8): p. 973-9.
207. Schnyder, G., et al., *Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels*. N Engl J Med, 2001. 345(22): p. 1593-600.
208. Lange, H., et al., *Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting*. N Engl J Med, 2004. 350(26): p. 2673-81.
209. Toole, J.F., et al., *Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial*. JAMA, 2004. 291(5): p. 565-75.
210. Bonaa, K.H., et al., *Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2006. 354(15): p. 1578-88.
211. Lonn, E., et al., *Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease*. N Engl J Med, 2006. 354(15): p. 1567-77.
212. Jamison, R.L., et al., *Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2007. 298(10): p. 1163-70.
213. Wrone, E.M., et al., *Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(2): p. 420-6.
214. Zoungas, S., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(6): p. 1108-16.

215. Loscalzo, J., *Homocysteine trials--clear outcomes for complex reasons*. N Engl J Med, 2006. 354(15): p. 1629-32.
216. Matsushita, M., et al., *Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues*. J Hypertens, 2001. 19(12): p. 2185-90.
217. Totsune, K., et al., *Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus*. Clin Sci (Lond), 2003. 104(1): p. 1-5.
218. Totsune, K., et al., *Role of urotensin II in patients on dialysis*. Lancet, 2001. 358(9284): p. 810-1.
219. Shenouda, A., et al., *Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma*. J Histochem Cytochem, 2002. 50(7): p. 885-9.
220. Song, W., et al., *Urotensin II and renal function in the rat*. Kidney Int, 2006. 69(8): p. 1360-8.
221. Charles, C.J., et al., *Urotensin II: evidence for cardiac, hepatic and renal production*. Peptides, 2005. 26(11): p. 2211-4.
222. Cheung, B.M., et al., *Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension*. J Hypertens, 2004. 22(7): p. 1341-4.
223. Heller, J., et al., *Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension*. J Hepatol, 2002. 37(6): p. 767-72.
224. Douglas, S.A., et al., *Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey*. Br J Pharmacol, 2000. 131(7): p. 1262-74.
225. Li, L., W.J. Yuan, and D.F. Su, *Effects of rat urotensin II on coronary flow and myocardial eNOS protein expression in isolated rat heart*. Acta Pharmacol Sin, 2004. 25(11): p. 1444-9.
226. Zhang, A.Y., et al., *Urotensin II is a nitric oxide-dependent vasodilator and natriuretic peptide in the rat kidney*. Am J Physiol Renal Physiol, 2003. 285(4): p. F792-8.
227. Bohm, F. and J. Pernow, *Urotensin II evokes potent vasoconstriction in humans in vivo*. Br J Pharmacol, 2002. 135(1): p. 25-7.
228. Lim, M., et al., *Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure*. Circulation, 2004. 109(10): p. 1212-4.
229. Douglas, S.A., et al., *Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II*. Lancet, 2002. 359(9322): p. 1990-7.
230. Ng, L.L., et al., *Plasma urotensin in human systolic heart failure*. Circulation, 2002. 106(23): p. 2877-80.
231. Richards, A.M., et al., *Plasma urotensin II in heart failure*. Lancet, 2002. 360(9332): p. 545-6.
232. Tzanidis, A., et al., *Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy*. Circ Res, 2003. 93(3): p. 246-53.
233. Lapp, H., et al., *Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2004. 94(1): p. 93-7.
234. Zoccali, C., et al., *Urotensin II and cardiomyopathy in end-stage renal disease*. Hypertension, 2008. 51(2): p. 326-33.
235. Birker-Robaczewska, M., et al., *The expression of urotensin II receptor (U2R) is up-regulated by interferon-gamma*. J Recept Signal Transduct Res, 2003. 23(4): p. 289-305.
236. Djordjevic, T., et al., *Human urotensin II is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(3): p. 519-25.
237. Wang, H., et al., *Human urotensin II modulates collagen synthesis and the expression of MMP-1 in human endothelial cells*. J Cardiovasc Pharmacol, 2004. 44(5): p. 577-81.
238. Watanabe, T., et al., *Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages*. Hypertension, 2005. 46(4): p. 738-44.

239. Katano, Y., et al., *Vasodilator effect of urotensin II, one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries*. Eur J Pharmacol, 2000. 402(1-2): p. R5-7.
240. Maguire, J.J., et al., *Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries*. Peptides, 2004. 25(10): p. 1767-74.
241. Joyal, D., et al., *Urotensin-II levels in acute coronary syndromes*. Int J Cardiol, 2006. 108(1): p. 31-5.
242. Khan, S.Q., et al., *Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans*. Int J Cardiol, 2007. 117(3): p. 323-8.
243. Totsune, K., et al., *Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy*. Peptides, 2004. 25(10): p. 1809-14.
244. Ravani, P., et al., *Urotensin II is an inverse predictor of death and fatal cardiovascular events in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2008. 73(1): p. 95-101.
245. Zoccali, C., et al., *Urotensin II is an inverse predictor of incident cardiovascular events in end-stage renal disease*. Kidney Int, 2006. 69(7): p. 1253-8.
246. Balat, A., et al., *Urotensin-II levels in children with minimal change nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2005. 20(1): p. 42-5.
247. Mallamaci, F., et al., *Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides*. J Nephrol, 2005. 18(6): p. 727-32.
248. Mallamaci, F., et al., *Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease*. Am J Hypertens, 2006. 19(5): p. 505-10.
249. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. N Engl J Med, 1999. 340(1): p. 14-22.
250. Bots, M.L., et al., *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation, 1997. 96(5): p. 1432-7.
251. Burke, G.L., et al., *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Stroke, 1995. 26(3): p. 386-91.
252. Mannami, T., et al., *Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study*. Stroke, 1997. 28(3): p. 518-25.
253. O'Leary, D.H., et al., *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group*. Stroke, 1992. 23(12): p. 1752-60.
254. Poli, A., et al., *Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects*. Atherosclerosis, 1988. 70(3): p. 253-61.
255. Bots, M.L., et al., *Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study*. Hypertension, 1992. 19(6 Pt 2): p. 717-20.
256. Kato, A., et al., *Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients*. Kidney Int, 2003. 64(4): p. 1472-9.
257. Nishizawa, Y., et al., *Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(3 Suppl 1): p. S76-9.
258. Benedetto, F.A., et al., *Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(11): p. 2458-64.
259. Preston, E., et al., *Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD*. Am J Kidney Dis, 2005. 46(5): p. 856-62.

260. Zoungas, S., et al., *Carotid artery intima-medial thickness is increased in chronic renal failure*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. 27(8): p. 639-41.
261. Kennedy, R., et al., *Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease?* Am J Med, 2001. 110(3): p. 198-204.
262. Shoji, T., et al., *Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure*. Kidney Int, 2002. 61(6): p. 2187-92.
263. Prosser, H.C., et al., *Urotensin II and urotensin II-related peptide (URP) in cardiac ischemia-reperfusion injury*. Peptides, 2008. 29(5): p. 770-7.
264. Suguro, T., et al., *Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension*. Am J Hypertens, 2007. 20(2): p. 211-7.
265. Suguro, T., et al., *Increased plasma urotensin-II levels are associated with diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus*. Clin Sci (Lond), 2008.
266. Watanabe, T., et al., *Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients*. Hypertens Res, 2008. 31(3): p. 463-8.
267. Gold, S.J., et al., *Does cigarette smoking increase plasma urotensin II concentrations?* Eur J Clin Pharmacol, 2007. 63(3): p. 253-7.
268. Thompson, J.P., et al., *A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin II concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: a pilot study*. Anesth Analg, 2003. 97(5): p. 1501-3.
269. Maguire, J.J., R.E. Kuc, and A.P. Davenport, *Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1*. Br J Pharmacol, 2000. 131(3): p. 441-6.
270. Wilkinson, I.B., et al., *High plasma concentrations of human urotensin II do not alter local or systemic hemodynamics in man*. Cardiovasc Res, 2002. 53(2): p. 341-7.
271. Stirrat, A., et al., *Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. 280(2): p. H925-8.
272. Hillier, C., et al., *Effects of urotensin II in human arteries and veins of varying caliber*. Circulation, 2001. 103(10): p. 1378-81.
273. Kawagishi, T., et al., *High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia*. Kidney Int, 1995. 48(3): p. 820-6.
274. Leskinen, Y., et al., *Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure--the confounding effect of renal function*. Atherosclerosis, 2004. 175(2): p. 315-23.
275. Bergstrom, J., *Nutrition and mortality in hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 1995. 6(5): p. 1329-41.
276. Higuchi, T., et al., *Increased production of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood mononuclear cells in undialyzed chronic renal failure*. Nephron, 1997. 76(1): p. 26-31.
277. Oettinger, C.W., et al., *The effect of uremia on tumor necrosis factor-alpha release after an in vitro whole-blood endotoxin challenge*. J Am Soc Nephrol, 1994. 4(11): p. 1890-5.
278. Pereira, B.J., et al., *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): p. 890-6.
279. Ryan, J.J., et al., *In vitro production of tumor necrosis factor by monocytes cultured from dialysis patients*. Kidney Int Suppl, 1993. 41: p. S226-9.
280. Zimmermann, J., et al., *Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999. 55(2): p. 648-58.
281. Kaizu, Y., et al., *Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1998. 31(1): p. 93-100.

282. Stenvinkel, P., O. Heimbürger, and T. Jøgestrand, *Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity*. Am J Kidney Dis, 2002. 39(2): p. 274-82.
283. Eustace, J.A., et al., *Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2004. 65(3): p. 1031-40.
284. Ramos, L.F., et al., *Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD*. J Am Soc Nephrol, 2008. 19(3): p. 593-9.
285. Kopple, J.D., *McCollum Award Lecture, 1996: protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients*. Am J Clin Nutr, 1997. 65(5): p. 1544-57.
286. Caglar, K., et al., *Inflammatory signals associated with hemodialysis*. Kidney Int, 2002. 62(4): p. 1408-16.
287. Schiff, H., et al., *Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters*. Nephrol Dial Transplant, 2001. 16(9): p. 1863-9.
288. Zoccali, C., et al., *Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(2): p. 490-6.
289. Owen, W.F., Jr., et al., *The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 1993. 329(14): p. 1001-6.
290. Rothschild, M.A., M. Oratz, and S.S. Schreiber, *Albumin synthesis. 1*. N Engl J Med, 1972. 286(14): p. 748-57.
291. Fleck, C., et al., *Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients*. Kidney Int Suppl, 2001. 78: p. S14-8.
292. Kielstein, J.T., et al., *Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease*. J Am Soc Nephrol, 1999. 10(3): p. 594-600.
293. Mallamaci, F., et al., *Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(2): p. 435-41.
294. Nanayakkara, P.W., et al., *Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure*. Kidney Int, 2005. 68(5): p. 2230-6.
295. Malinow, M.R., et al., *Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Circulation, 1993. 87(4): p. 1107-13.
296. Willinek, W.A., et al., *High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects*. J Hypertens, 2000. 18(4): p. 425-30.
297. Lim, P.S., W.R. Hung, and Y.H. Wei, *Polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene: its impact on plasma homocysteine levels and carotid atherosclerosis in ESRD patients receiving hemodialysis*. Nephron, 2001. 87(3): p. 249-56.
298. Zoungas, S., et al., *Atherosclerosis and folic acid supplementation trial in chronic renal failure: baseline results*. Nephrology (Carlton), 2004. 9(3): p. 130-41.