

Tuğba TUNÇKIRAN SOFU*
Fusun ÜSTÜNER *
Banu. ARSLAN ŞENTÜRK*
Sadık İNCE**
Mustafa CİRİT ***

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Laboratuvarı- İzmir

** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği - İzmir

***Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nefroloji Kliniği – İzmir

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA MCP-1, BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ İLE KARAOTİS İMT İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

(The Assessment Of Mcp-1, Biochemical
Parameters, Carotid İmt And Fibrinogen Levels In
Chronic Renal Failure Patients)

ÖZET

Anahtar Kelimeler: MCP- 1, Kronik
böbrek hastalığı, fibrinojen.

Key Wolds: MCP- 1, chronic renal
failure, fibrinogen

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monositler için güçlü kemotaktik bir faktördür. Yapılan çalışmalar okside LDL'nin damar duvarındaki hücrelerde MCP-1 üretimini uyardığını göstermektedir. Bu nedenle MCP-1 molekülünün okside lipoproteinlerle damar duvarında köpük hücre toplanması ve ateroskleroz oluşumu arasındaki olası moleküler bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ilerlemiş ateroskleroza bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite yüksektir. Klinikte uzun süreli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin, MCP-1 de dahil, serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ile serum MCP-1 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile plazma MCP-1, fibrinojen düzeyleri ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Servisinde tedavi gören 40 hasta (GFR< 15, GFR 15-29, GFR 30-59, GFR 60-89) ve 10 sağlıklı birey (GFR≥90) dahil edildi. GFR≥90 olan bireyler kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm bireylerin serum ürik asit, BUN, kreatinin, trigliserit, total kolesterol, HDL-LDL-VLDL kolesterol, Apo A1, Apo B, MCP-1 düzeyleri ve plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Aterosklerozun saptanması için ultrasonografik olarak karotid arter İMT ölçümü yapıldı.

Maksimum karotis İMT ölçümleri ile GFR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptandı. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Ancak serum MCP-1 düzeyleri ile karotid İMT ölçümleri ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında bir fark saptanmadı.

Sonuçlarımız yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Beklenenin aksine serum MCP-1 düzeylerinde saptanan düşüklüğün hastalarımızın kronik renal hastalık komplikasyonlarını önlemek için kullandıkları ve MCP-1 düzeylerini etkilediği bilinen ilaçlara bağlı olabileceğini düşündük.

SUMMARY

Serum Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) is a very strong chemotactic factor for monocytes. Recent studies show that oxidized LDL stimulates the production of MCP-1 by the cells of the vessel wall. Therefore, maybe the MCP-1 is the possible molecular connection between oxidized LDL and the accumulation of foam cells in the vessel wall and atherosclerosis. Cardiovascular and cerebrovascular mortality due to accelerated atherosclerosis is obviously high in Chronic hemodialysis patients. Also elevated serum concentrations of various cytokines including MCP-1 and chemokines have been shown in chronic hemodialysis patients. However, there are not enough studies to show the relation between the atherosclerosis and serum MCP-1 level. The aim of this study is to evaluate the relation between fibrinogen, MCP-1 and atherosclerosis and the severity of chronic renal failure.

This study enrolled 40 chronic renal failure patients (GFR< 15, GFR 15-29, GFR 30-

Yazışma adresi:
Uzm. Dr. Banu ARSLAN ŞENTÜRK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya Laboratuvarı
0232.2444444 – 2446 / 2647
0532.7165863
e-mail: drbarslan@gmail.com

59, GFR 60-89) who registered to the outpatient nephrology service of İzmir Atatürk Training Hospital, and 10 healthy subjects. (GFR $\geq$ 90) The subjects with GFR $\geq$ 90 were considered as a control group. Uric acid, BUN, creatinin, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, ApoA1, ApoB, MCP-1 and fibrinogen were assessed in all participants. All participants underwent ultrasonic measurements of carotid artery intima-media thickness to investigate atherosclerosis. The relation between carotid IMT levels and GFR were statistically significant between the patients and the control group. Also the fibrinogen levels significantly higher in patients than the control group. But There were no significant association between serum MCP-1 levels and carotid IMT measurement and fibrinogen levels.

Our results revealed that high plasma fibrinogen levels in chronic renal failure patients is an important risk factor for cardiovascular disease. In contradistinction to expectations the MCP-1 levels were low in our study we thought because of our patients were using drugs lowering serum MCP-1 levels to avoid chronic renal failure complications.

GİRİŞ

Günümüzde hemostatik sistem ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rol oynadıklarına dair veriler artmaktadır (1). MCP-1, monositler için güçlü kemotaktik etkili bir faktördür. Hayvan deneylerinde dolaşımdaki monositlerin köpük hücrelerinin öncülü olduğu gösterilmiştir (2). Artık pek çok kanıt monositlerin aterosklerotik erken lezyonlarda toplanmasında MCP-1'in kritik rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda da MCP-1'in insanlardaki makrofajdan zengin aterosklerotik plaklarda var olduğu bildirilmiştir. Uzun zamandan beri okside lipidlerin ateroskleroz ve köpük hücre oluşumunda etkisi bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, okside LDL'nin damar duvarındaki hücrelerde MCP-1 üretimini uyardığını göstermektedir. Bu nedenle MCP-1 molekülünün okside lipoproteinlerle, damar duvarında köpük hücre toplanması ve ateroskleroz oluşumu arasındaki olası moleküler bağlantı olabileceği düşünülmektedir (3,4,5,6).

Son dönem böbrek hastalarında, özellikle diyalize bağımlı olanlarda, vasküler hastalıkların gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu hastaların kardiyovasküler ölüm riski sağlıklı bireylere göre 10-20 kat daha yüksek rapor edilmiştir (7, 8). Bu nedenle son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda çeşitli

sitokinlerin ve kemokinlerin, MCP-1 de dahil, serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (9). Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ile serum MCP-1 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Ultrason ile karotis intima media kalınlığının (CIMT) ölçümü aterosklerotik lezyonların erken tanısında ve lezyonların ilerlemesinin izlenmesinde kullanılmakta olan non-invaziv bir yöntemdir (10). Günümüzde yapılan birçok çalışma bu ölçüm yönteminin kardiyovasküler komplikasyonların saptanmasında önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (11).

Bu çalışmanın amacı; farklı *glomerüler filtrasyon hızına* (GFR) sahip kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan CIMT ölçümleri ile bazı geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (lipid profili, fibrinojen) ve MCI-I arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu hastalardaki aterosklerotik hastalık gelişiminin izlenmesinde MCP-1'in bir belirteç olup olamayacağını irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 2005- Ocak 2007 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Servisinde tedavi gören 40 kronik renal yetmezlik hastası (GFR < 10 ml/dk) ve 10 sağlıklı birey (GFR > 90 ml/dk) dahil edildi. Sağlıklı bireyler doktorlar, tıbbi teknisyenler ve onların akrabaları arasından seçilen sağlıklı gönüllülerdi. Bütün katılımcıların çalışmaya dahil olmaları ile ilgili onayı alındı.

Hastalar GFR' na göre 10 kişilik 5 gruba ayrıldı: Grup1: GFR< 15, Grup 2: GFR 15-29, Grup 3: GFR 30-59, Grup 4: GFR 60-89, Kontrol grubu: GFR $\geq$ 90.

Kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, gece boyunca süren açlık sonrasında, vakumlu tüplere alındı ve 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve MCP-1 dışında tüm ölçümler kan örneklerinin toplandığı gün yapıldı. MCP-1 ölçümü için serum örnekleri küçük alikotlara ayrılarak -20 °C'de ölçüm yapılarak kadersaklandı.

Serum MCP-1 ölçümleri Enzim Bağlı Immunosorbent Ölçüm (ELISA) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak yapıldı (Chemicon® International Inc., Ph., USA).

Kan glukoz düzeyleri hegzokinaz yöntemi ile ürik acid, BUN, kreatinin, trigliserit, total kolesterol,

HDL kolesterol enzimatik yöntemlerle Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). LDL-kolesterol konsantrasyonları Fridewald formülü kullanılarak hesaplandı. Serum Apolipoprotein A ve Apolipoprotein B düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Coulter, France).

Fibrinojen konsantrasyonları Clauss yöntemiyle, ACL Futura koagülasyon cihazında (Beckman Coulter, France) ölçüldü ve ticari olarak mevcut kitler kullanıldı (Instrumentation Laboratory, Milano-Italy).

Karotis Arter Ultrasonu:

CIMT ölçümleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde Toshiba Nemio Renkli Dopler Cihazı (3,5 mHz konveks probu) kullanılarak yapıldı. Karotis arterleri bilateral olarak longitudinal ve transvers tarandı. Her hastadan 8 bölge ölçümü yapıldı ve istatistiksel değerlendirme için ortalama intima-media kalınlığı (OIMT) ve bu ölçümlerden en yüksek değer maksimum intima- media kalınlığı (MIMT) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kruskal Wallis H testi hasta ve normal bireylerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r) değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanıldı ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bütün analizler SPSS (version 11.0) programı kullanılarak Windows XP programında yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan tüm bireylere ait demografik veriler ve çalışılan parametrelerin sonuçları *Tablo 1'de* özetlenmiştir. Hastalar (grup 1, 2, 3, 4) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; tüm hasta gruplarının CIMT ölçümlerinin ve plazma fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (*Grafik 1*). Bununla birlikte, kronik böbrek yermeliği olan hasta gruplarında serum MCP-I düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu. Tüm hasta bireyler kontrol grubu ile kıyaslandığında serum BUN, kreatinin, ürik asit, sonuçları hasta bireylerde belirgin yüksekti (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.047$).

Ayrıca koroner arter hastalığı öyküsü bulunan hastaların plazma fibrinojen düzeyleri (469 ± 43 mg/dl) diğer hastalarla karşılaştırıldığında (404 ± 86 mg/dl) belirgin olarak yüksek saptandı ($p=0.006$).

Hasta örneklerinde çalışılan tüm parametrelerin korelasyon analiz sonuçları *tablo 2'de* gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizine göre tüm bireylerin MIMT ölçüm değerleri yaşla pozitif, GFR ile negatif ilişki bulundu. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri ile OIMT ($p = 0.025$, $r = 0,318$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon saptandı. Buna karşın yapılan korelasyon analizinde, IMT ve diğer parametreler arasında önemli bir ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

Fibrinojen KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir akut faz proteini olmasının yanı sıra, kanın fizikokimyasal özelliklerini değiştiren bazı etkilere vasküler değişikliklerin gelişiminde önemlidir (plazma viskozitesi, eritrosit ve trombosit agregasyonu, fibrin formasyonu, miyositlerin damar duvarına infiltrasyonu ve proliferasyonunu artırması gibi) (12,13). Genel populasyon ve kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalar, plazma fibrinojen düzeylerindeki artışa bağlı protrombotik potansiyeldeki artışın, aterosklerotik komplikasyonlar için önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir (14). Ayrıca yüksek fibrinojen düzeylerinin arter yapısının değişimine yol açan faktörlerden biri olduğu ve karotis IMT kalınlaşması ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (14,15). Bizim hasta gruplarımızda da plazma fibrinojen düzeyleri diğer çalışmalarla uyumlu olarak kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubumuzda koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan hastaların fibrinojen düzeylerinin de diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımız fibrinojenin, son dönem böbrek hastalarında vasküler komplikasyonların gelişiminde ve dolayısıyla KVH riskinin artışında önemli rol oynadığını gösteren çalışmaları doğrulamaktadır (14,16).

Ultrason ile CIMT ölçümü arteriyel hastalıkların izlenmesinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir (10). Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda elde edilen veriler, bu noninvaziv metodun kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi için faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (11). Bu çalışmada kontrol grubuna göre, kronik böbrek hastalarında yüksek CIMT değerleri saptadık. Bu sonuçlar diğer yazarların bulgularıyla uyumludur (17) ve son dönem böbrek hastalarında rapor edilen artmış kardiyovasküler komplikasyon riskini desteklemektedir. Ayrıca CIMT ve yaş arasında gözlediğimiz pozitif ilişki de literatürle uyumludur (17).

Bunun yanı sıra birçok çalışmada CIMT ölçümleri ile hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur (18,19). Bozulmuş lipid profili normal popülasyonda olduğu gibi kronik renal hastalığı olan bireyler için de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran önemli etkenlerden biridir (20). Bu nedenle pek çok hasta lipid profillerini regüle etmek amacı ile statin grubu ilaçlar kullanmaktadırlar. Bizim hastalarımızın da çok büyük bir kısmının bu ilaçları kullanması nedeniyle lipid profilleri ile sağlıklı grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

MCP-1 aterogenezin erken evrelerinde damar duvarında monosit birikimine neden olan bir kemokindir (1,2). Yeni çalışmalar serum MCP-1 düzeylerindeki artış ve hemodiyaliz hastalarındaki aterosklerozun şiddeti arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Biz çalışmamızda serum MCP-1 düzeyleri ile CIMT ölçümleri ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptayamadık. Fakat çalışmaya katılan hastalarımızın çoğu kronik böbrek yetmezliği komplikasyonlarından ve eşlik eden hastalıklardan korunmak amacı ile MCP-1 düzeylerine etkisi olduğu bilinen ilaçlar kullanmakta idiler (statinler, ACE inhibitörleri, aspirin, antiinflamatuvar steroidler vs) (21,22,23,24,25). Bizim çalışmamızdaki MCP-1 düzeylerindeki düşüklüğün, bu ilaçların kullanımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlarımız yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kronik renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Fibrinojen düzeylerindeki yükseklik hasta popülasyonumuzdaki kronik inflamasyondan kaynaklanabilir. Ancak plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireylerde yüksek görülmesi ve CIMT ölçümleriyle

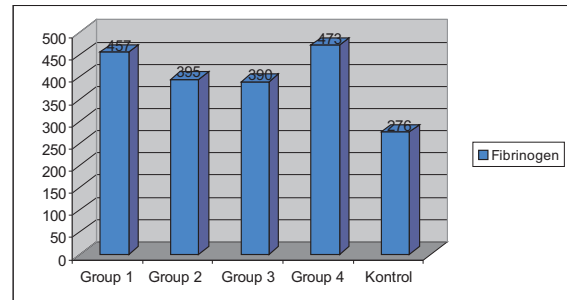
arasında gözlenen ilişki fibrinojenin kardiyovasküler risk belirteci olarak da kullanılabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Beklenin aksine serum MCP-1 düzeylerinde saptanan düşüklüğün ise hastalarımızın kronik renal hastalık komplikasyonlarını önlemek için kullandıkları ve MCP-1 düzeylerini etkilediği bilinen ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 1. Çalışmaya katılan tüm bireylere ait demografik veriler ve çalışılan parametrelerin sonuçları.

	Grup 1 n=10	Grup 2 n=10	Grup 3 n=10	Grup 4 n=10	Kontrol n=10
Yaş	57,80±18,05*	53,50 ±16,25*	56,80 ± 17,13*	64,90 ± 12,78*	32,10 ± 10,96
Urik asit	7,55 ± 2,99	11,32 ± 11,04	6,79 ± 2,66	6,02 ± 1,83	4,28 ± 1,53
Trigliserit	149 ± 67	133 ± 47	179 ± 168	148 ± 84	125 ± 55
Total Kol.	160 ± 48	187 ± 53	201 ± 63	218 ± 120	185 ± 31
HDL- Kol.	43 ± 9	41 ± 10	48 ± 7	44 ± 11	44 ± 6
LDL- Kol.	86 ± 36	119 ± 45	117 ± 30	144 ± 97	115 ± 24
VLDL- Kol.	29 ± 13	29 ± 11	25 ± 16	29 ± 16	25 ± 11
Fibrinojen	457 ± 140*	395 ± 71*	390 ± 97*	473 ± 276*	276 ± 38
Apo A1	1,34 ± 0,29	1,51 ± 0,22	1,64 ± 0,25	1,35 ± 0,24	1,58 ± 0,19
Apo B	0,91 ± 0,27	1,01 ± 0,28	1,16 ± 0,57	1,34 ± 0,71	1,08 ± 0,24
MCP-1	158 ± 61*	180 ± 54*	169 ± 51*	218 ± 84*	263 ± 65
Ortalama IMT	1,15 ± 0,43*	0,75 ± 0,24*	1,18 ± 0,46*	1,26 ± 0,47*	0,56 ± 0,08
Max. IMT	2,13 ± 1,13*	1,14 ± 0,55*	1,79 ± 0,97*	1,97 ± 0,87*	0,69 ± 0,11

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri olarak gösterildi..

*p < .05 hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması



Grafik 1. Kontrol ve hasta gruplarındaki plazma fibrinojen düzeyleri.

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm bireylerde demografik ve laboratuvar analiz sonuçları arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları.

n=50	Fibrinojen	Ortalama IMT
GFR	p = 0.018 r = -0.330	
Yaş	p = 0.000 r = 0.810	
Kilo		p = 0.024 r = 0.316
Fibrinojen		p = 0.025 r = 0.318

KAYNAKLAR

- Ikeda U, Matsui K, Murakami Y, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2002;25(4): 143-7.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol.* 1991;14: 11-16.
- Wang G, Deng Z, Qu Z. Effects of oxidatively modified low density lipoprotein and very low density lipoprotein on the expression of MCP-1 in macrophages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997; 77(3): 212-5.
- Wang G, Deng Z, Qu Z. Effects of oxidatively modified low density lipoprotein and very low density lipoprotein on the expression of MCP-1 in macrophages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997; 77(3): 212-5.
- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad.* 1990; 87: 5134-5138.
- Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293.
- Sarnak MJ, Levey AS.: Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dialysis* 1999; 12: 69-76.
- Kudoh Y., Limura O. Study on the atherosclerosis mechanism in chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 1987; 51: 631-41.
- Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(3): 435-41.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical events. *Ann Int Med* 1998; 128:262 –269.
- Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, et al: Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(5): 859-65.
- Koenig W, Ernst E: The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
- Brzosko S, Mysliwiec M, Donati Mb.: Homocysteinemia in patients with type 1 diabetes in relation to renal function. *Diabetes Care* 2001; 24: 2158.
- Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, et al: Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(6): 848-54.
- Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko K, Mysliwiec M. Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res.* 2005; 54(5): 497-504.
- Lottermoser K, Petras S, Poge U, Fimmers R, Hertfelder HJ, Schiermeyer B, et al: The fibrinolytic system in chronic renal failure. *Eur J Med Res.* 2001 Sep 28; 6(9): 372-376.
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-826.
- de Freitas EV, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Castier M, et al. Study of the intima-media thickening in carotid arteries of healthy elderly with high blood pressure and elderly with high blood pressure and dyslipidemia. *Clin Interv Aging.* 2008; 3 (3): 525-34.
- Martinez-Villa E., Paramo J. A. Independent association of fibrinogen with carotid IMT in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis* 2003; 13: 356-362.
- Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis.* 2008; 196(2): 823-34.
- Dol F, Martin G, Staels B, Mares AM, Cazaubon C, et al. Angiotensin AT1 receptor antagonist irbesartan decreases lesion size, chemokine expression, and macrophage accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *The J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38(3): 395-405.
- Schmeisser A, Soehnlein O, Illmer T, Lorenz HM, Eskafi S, et al. ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF-kappaB activity and AT1 receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 532-540.
- Yang YY, Hu CJ., Chang SM., et al. Aspirin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 expression in TNF-alpha stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2004 174: 207-213.
- Mohanty P., Aljada A., Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & metabolism* 2004; 89: 2728-2735.
- Yamagishi S., Inagaki Y., Kikuchi S. Nifedipine inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced monocyte chemoattractant protein-1 overexpression by blocking NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species generation. *Drug Exp Clin Res.* 2003; 29: 147-152.