

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA ENDOTEL
PROGENİTÖR HÜCRELERİ, İNFLAMASYON VE
ENDOTEL DİSFONKSİYONU:
NOKTURNAL VE KONVANSİYONEL HEMODİYALİZ
MODALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Abdullah ÖZKÖK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alaattin Yıldız
İSTANBUL-2010**

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No:4142

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler'e ve bütün hocalarıma, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Şükrü Sever ve uzmanlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda beni en güzel şekilde yönlendiren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Alaattin Yıldız'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda yardımlarıyla bana destek olan Doç. Dr. Ayşegül Telci, Dr Rıza Ataş, Prof Dr Hüseyin Oflaz ve Dr Akar Yılmaz'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen aileme ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	5
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET	8
GENEL BİLGİLER	10
MATERYAL-METOD	13
BULGULAR	14
TARTIŞMA	28
SONUÇ	31
KAYNAKLAR	32

KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik dimetil-arjinin

AİD: Akımla ilişkili dilatasyon

CRP: C-reaktif protein

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EPH: Endotel progenitör hücreleri

HD: Hemodiyaliz

IL-6: Interleukin 6

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

NHD: Nokturnal hemodiyaliz

SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

TNF- α : Tumor necrosis faktör- α

VEGFR: Vasküler endotelial growth faktör reseptörü

ÖZET

GİRİŞ: Kardiyovasküler komplikasyonlar, kronik böbrek yetersizliği (KBY) hastalarında ölüm sebepleri arasında birinci sıradadır. Bundan artmış inflamasyon, yüksek serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri, yeni damar oluşumuyla birlikte endotel hasarının tamirinde önemli rol oynayan endotel progenitör hücre (EPH) eksikliğinin ve endotel disfonksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Nokturnal hemodiyalizin daha iyi kan basıncı kontrolü, sol ventriküler hipertrofide gerileme ve endotel fonksiyonlarında düzelleme gibi kardiyovasküler açıdan faydalı etkileri bilinmektedir. Son zamanlarda NHD'in inflamasyonu da kontrol edici özelliğinin bulunduğu dair veriler ortaya çıkmaya başlamıştır.

AMAÇ: Bu çalışmamızda, EPH, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve inflamasyon göstergeleri açısından nokturnal (NHD) ve konvansiyonel hemodiyaliz (HD) tedavi modalitelerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Toplam 61 hemodiyaliz hastası (21 NHD, 40 HD) ve 15 sağlıklı kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Serum ve plazma örneklerinde inflamasyon göstergeleri (C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor nekroz faktörü α (TNF- α), hücrelerarası yapışma molekülü (intercellular adhesion molecule, ICAM)), endotel disfonksiyonu göstergesi olan ADMA ve negatif akut faz reaktanı olarak Fetuin A seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Anti-CD34-FITC, anti-CD133-PE ve anti-VEGF-R2-APC antikorları ile flow sitometrik olarak EPH belirteçleri saptandı. Ekokardiyografik olarak brakial arterin akımla-ilişkili dilatasyonu (AİD), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve karotis intima-media oranı (KİMO) ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: CD34+ hücre sayısı kontrol grubunda (6.3 ± 4.8), HD (2.81 ± 4.1) ve NHD grubuyla (0.58 ± 0.2) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.009$ ve $p=0.001$ sırasıyla). CD34+ hücre sayıları açısından HD ve NHD grupları

arasında fark saptanmadı. CD34+VEGFR-2+ ve CD133+VEGFR-2+ hücre sayıları açısından da HD ve NHD grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (%0,05 ± 0.06 vs %0,05 ± 0.04, p=0.91 ve %0,04 ± 0.05 vs %0,03 ± 0.03, p=0.73). EPH sayıları ile diğer inflamasyon ve endotel disfonksiyonu göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. KIMK ve KIMO değerleri açısından HD ve NHD grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (0.81 ± 0.18 mm vs 0.83 ± 0.18 mm, p=0.88; %108 ± 29.6 vs %115 ± 35.1, p=0.70). AID (FMD), kontrol grubunda (%14.76 ± 6.9), HD (%7.05 ± 5.8) ve NHD (%8.58 ± 6.1) grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.01 ve p=0.01). HD ve NHD grupları karşılaştırıldığında AID (FMD) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (%8.58 ± 6.1 vs %7.05 ± 5.8, p=0.64). Serum ADMA ve TNF- α seviyeleri NHD grubunda HD grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla 0.36 ± 0.06 μ mol/L vs 0.67 ± 0.11 μ mol/L, p<0.0001; 28.69 ± 8.07 pg/mL vs 48.39 ± 16.59 pg/mL, p<0.0001). HD grubunda inflamatuvar göstergeler (IL-6, ICAM) ile ekokardiyografik ateroskleroz göstergeleri (KIMK, KIMO) arasında pozitif korelasyonlar saptandı (sırasıyla r = 0.44, p=0.01 ve r = 0.44, p=0.01). HD grubunda negatif bir akut faz reaktanı olan Fetuin A ile AID arasında da pozitif korelasyon belirlendi (r = 0.40, p=0.01). Bu korelasyonların hiçbirisi NHD grubunda saptanmadı. Bu durum, NHD grubunda saptanan daha düşük inflamasyon nedeni ile bu grup hastalarda aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun rolünün daha az olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ: EPH sayıları açısından hemodiyaliz modaliteleri arasında fark saptanmamıştır. HD hastalarında inflamasyon ile ateroskleroz ve Fetuin A ile endotel disfonksiyonu ilişkili bulunmuştur. NHD grubunda standart HD hastaları ile karşılaştırıldığında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili mediatörler daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, NHD hastalarında bildirilmiş olan daha düşük kardiyovasküler mortaliteyi açıklamaya adaydır.

SUMMARY

INTRODUCTION: Cardiovascular complications are the leading causes of death in patients with chronic renal failure. Increased inflammation, high serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and exhaustion of endothelial progenitor cells (EPC) which are considered to have a pivotal role in maintaining the integrity of the endothelium and endothelial dysfunction are thought to be responsible for increased cardiovascular morbidity and mortality in this group of patients. Nocturnal hemodialysis (NHD) is known to be associated with better arterial blood pressure control, regression of left ventricular hypertrophy and improvement in endothelial functions. Recently, NHD has been shown to have favorable effects on inflammation.

OBJECTIVE: We aimed to compare two hemodialysis modalities, HD and NHD in terms of EPC number, endothelial dysfunction, atherosclerosis and inflammation.

MATERIAL and METHODS: Sixty-one chronic hemodialysis patients (21 NHD, 40 HD) patients and 15 healthy control were included in the study. Serum and plasma levels of inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and intercellular adhesion molecule (ICAM)), ADMA and Fetuin A levels were investigated by the means of ELISA. EPC markers were detected by flow cytometry using anti-CD34-FITC, anti-CD133-PE ve anti-VEGF-R2-APC antibodies. Flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery after transient ischemia, left ventricular mass index (LVMI), carotis intima-media thickness (CIMT) and carotis intima-media ratio (CIMR) were measured by echocardiography.

RESULTS: CD34+ cell count was significantly higher in the control group ($6.3 \pm 4.8\%$) when compared to HD ($2.81 \pm 4.1\%$) and NHD ($0.58 \pm 0.2\%$) groups ($p=0.009$ and $p=0.001$ respectively). There was no significant difference between HD and NHD groups with respect to CD34+ cell numbers. There was also no significant difference between HD and NHD groups in terms of CD34+VEGFR-2+ and CD133+VEGFR-2+ cell counts

($0,05 \pm 0,06\%$ vs $0,05 \pm 0,04\%$, $p=0,91$ and $0,04 \pm 0,05\%$ vs $0,03 \pm 0,03\%$, $p=0,73$). No significant relationship was detected between EPC markers and parameters related to inflammation, atherosclerosis and endothelial dysfunction.

CIMT and CIMR values were not significantly different between HD and NHD groups ($0,81 \pm 0,18$ mm vs $0,83 \pm 0,18$ mm, $p=0,88$; $108 \pm 29,6\%$ vs $115 \pm 35,1\%$, $p=0,70$). FMD was significantly higher in the control group ($14,76 \pm 6,9\%$) when compared to HD ($7,05 \pm 5,8\%$) and NHD ($8,58 \pm 6,1\%$) groups ($p=0,01$ and $p=0,01$). FMD was not statistically different between HD and NHD groups ($8,58 \pm 6,1\%$ vs $7,05 \pm 5,8\%$, $p=0,64$). Serum ADMA and TNF- α values were significantly lower in NHD group when compared to HD group ($0,36 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/L}$ vs $0,67 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/L}$, $p<0,0001$; $28,69 \pm 8,07$ pg/mL vs $48,39 \pm 16,59$ pg/mL, $p<0,0001$ respectively). Positive correlations were detected between inflammatory markers (IL-6, ICAM) and parameters of atherosclerosis (CIMT and CIMR) in HD group ($r = 0,44$, $p=0,01$ and $r = 0,44$, $p=0,01$ respectively). There was also a positive correlation between Fetuin A and FMD in HD group ($r = 0,40$, $p=0,01$). These correlations were never observed in NHD group. Inflammation may be less important in the pathogenesis of atherosclerosis in NHD group due to lower inflammation seen in this patient group.

CONCLUSION: EPC numbers were not statistically different between the hemodialysis modalities. Inflammation was significantly related to atherosclerosis and serum Fetuin A was correlated with endothelial functions in HD group. Inflammatory markers and mediators related to endothelial dysfunction were significantly lower in the NHD group when compared with HD group. These findings may explain the lower cardiovascular mortality observed in NHD patients.

GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler komplikasyonlar kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda ölüm sebepleri arasında birinci sıradadır (1). Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik hastalık seyrinde ilk meydana gelen olaydır ve nitrik oksit biyoyararlanımının azalmasıyla ve progresif endotel hücre kaybıyla karakterizedir. (2). Bu hasta grubundaki endotel disfonksiyonundan artmış inflamasyon ve endotel progenitör hücre (EPH) eksikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

ENDOTEL PROGENİTÖR HÜCRELERİ

Son yıllarda tanımlanan EPH, vasküler bütünlüğün sağlanmasında ve endotel hasarının tamirinde anahtar rol oynayan kemik iliği kaynaklı kök hücreler olarak bilinmektedirler. EPH eksikliği ve fonksiyon bozukluğu, KBY’inde görülen kardiyovasküler hastalıklardaki artışı açıklamaya adaydır (3,4).

EPH, klonal ekspresyon (tek hücrenin çoğalabilme yeteneği) ve kök hücre özellikleri gösteren (proliferatif kapasite ve strese direnç) ve endotel hücrelerine dönüşme kapasitesine sahip endotel-dışı hücreler olarak tanımlanmıştır (5). Bununla birlikte pratik nedenler dolayısıyla birçok grup EPH’leri fibronektin gibi matriks moleküllerine bağlanan ve asetillenmiş düşük dansiteli lipoprotein (acLDL) ve UEA-1 lektin için çift pozitiflik gösteren periferik kan veya kemik iliği kaynaklı mononükleer hücreler olarak tanımlamışlardır (6).

EPH tanımlamasında yüzey belirteçleri de kullanılmakla birlikte EPH’ler için spesifik tek bir belirteç bulunmamaktadır. Şu anda en çok kullanılan belirteçler CD34 (hematopoietik kök hücreleri ve olgun endotel hücrelerine has bir yüzey belirteçi), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü 2 (VEGFR2 veya kinase-domain ile ilişkili (KDR) reseptörü) ve CD133 (prominin, kök hücre belirteçi) olarak sayılabilir. EPH’leri tanımlamak için bu belirteçler, ikili (CD34+ / VEGFR2 +, CD133+ / VEGFR2+) veya

üçlü (CD34+/CD133+/ VEGFR2+) kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir.

Dolaşımdaki EPH sayısı, ateroskleroz için risk faktörleri ile ters korelasyon gösterir. Yaş, sigara, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi gibi durumlarda EPH sayısı azalır, ve fonksiyonları bozulur (7,8).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında CD34+ VEGFR-2+ progenitör hücreleri, koroner arter hastalığı olanlarda %50 oranında azalmıştır. Aterosklerotik hastalığı olanlardan izole edilen EPH'ler migratuar aktivitede fonksiyonel bozukluklar gösterirler (9). Manifest ateroskleroza olmayan popülasyonda ise EPH sayısı, endotel disfonksiyonu derecesi ile ters korelasyon gösterir (10).

EPH sayıları KBY hastalarında azalmıştır (11, 12). In vitro çalışmalarda üremik serumun kendi başına EPH disfonksiyonu yaptığını ve mononükleer hücrelerden EPH'ye farklılaşmayı bozduğu gösterilmiştir (13). Bu olaydan sorumlu olabilecek üremik toksinler paratiroid hormonu, interleukin-6 (IL-6), homosistein, asimetrik dimetiltarjinin (ADMA) ve p-cresol olarak sayılabilir.

İnflamasyonun KBY'nin en önemli köşetaşı olduğuna inanılmaktadır. Üremide inflamasyon, EPH disfonksiyonuna katkıda bulunur. Gerçekten de yapılan çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin EPH fonksiyon ve farklılaşmasını bozduğu gösterilmiştir (14,15).

KBY'de EPH biyolojisinin bozulmasının değişik sebepleri olabilir. Aşırı oksidatif stres EPH'lerin olgun endotel hücrelerine farklılaşmalarını engeller ve hasarlanmış vasküler endotelin tamir sürecini bozabilir (16,17). Bir diğer muhtemel mekanizma ise yetersiz NO üretimidir (18,19). EPH mobilizasyonunda gerekli olan NO sentaz (20), üremik toksinlerin önemli bir bölümünü oluşturan guanidine bileşiklerinin endojen inhibitör etkileri sonucu bloke olur (21,22). Bundan dolayı, yetersiz NO üretimi EPH'lerin kemik iliğinden mobilizasyonunda azalmaya sebep olabilir.

ASİMETRİK DİMETİL-ARJİNİN (ADMA)

Nitrik oksidin endojen bir inhibitörü olan ADMA, aterosklerozun en güçlü göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (23). Koroner arter hastalığı veya KBY'si olan hastalarda plazma ADMA seviyeleri kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (24-25).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda ADMA'nın EPH mobilizasyonu, differansiyasyonunu ve fonksiyonlarını inhibe ettiğini, ve bunun yüksek ADMA seviyesi olan hastalardaki artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (26).

FETUİN A

Fetuin A, kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapan bir glikoproteindir. Negatif akut faz reaktanıdır ve kalsiyum-fosfor presipitasyonunun önlenmesinde merkezi bir rolü bulunmaktadır (27,28). HD hastalarında düşük Fetuin A seviyeleri hem genel hem de kardiyovasküler mortalitenin artışıyla ilişkilidir (29,30).

NOKTURNAL HEMODİYALİZ

Nokturnal hemodiyaliz (NHD) ile daha uzun süre diyaliz yapıldığı için üremik toksinlerin klirensi ve volüm kontrolü daha iyi olmakta bunun sonucunda da daha iyi kan basıncı kontrolü, antihipertansif ilaç kullanım gereksiniminde azalma, sol ventriküler hipertrofide gerileme (31) ve endotel fonksiyonlarında düzelme (32) gibi kardiyovasküler açıdan faydalı etkiler sağlanabilmektedir. Son zamanlarda NHD'in inflamasyonu kontrol edici özelliğinin bulunduğu dair veriler de ortaya çıkmaya başlamıştır.

MATERYAL ve METOD

Toplam 61 hemodiyaliz hastası (21 NHD, 40 HD) ve 15 sağlıklı kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Serum ve plazma örneklerinde inflamasyon göstergeleri (C-reaktif protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF- α), hücrelerarası yapışma molekülü (intercellular adhesion molecule, ICAM)), endotel disfonksiyonu göstergesi olan ADMA ve negatif akut faz reaktanı olarak Fetuin A, ELISA yöntemi ile belirlendi. Ekokardiyografik olarak brakial arterin akımla-ilişkili dilatasyonu (AİD), sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve karotis intima-media oranı (KİMO) ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya katılan kişilerin kanlarında anti-CD34-FITC, anti-CD133-PE ve anti-VEGF-R2-APC antikorları ile flow sitometrik olarak EPH belirteçleri ölçüldü.

Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 ekokardiyografi (GE, general electric) cihazı kullanılarak 3 MHz probe ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapıldı. M-mode ekokardiyografi ve iki boyutlu ölçümler American Society of Echocardiography tarafından belirlenen metodlarla uyumlu şekilde gerçekleştirildi. Tüm olgulara sol ventriküler konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Ölçümler sol ventrikül diyastolik çap (SVDÇ), sol ventrikül sistolik çap (SVSÇ), interventriküler septum kalınlığı (İVSK), arka duvar kalınlığı (ADK) olarak yapıldı. Sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux ve Reichek tarafından geliştirilen formülle hesaplandı:

$$(SVK = 1.04 \times [(SVDÇ + İVSK + ADK)^3 - (SVSÇ)^3] - 13.6).$$

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI), SVK'nın vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı. Vücut yüzey alanı (VYA), Du Bois formülü ile hesaplandı:

$$VYA = (\text{kilo}^{0.425} \times \text{boy}^{0.725} \times 0.007184)$$

Sol ventrikül hipertrofisi için SVKI'nın erkeklerde $>134 \text{ g/m}^2$ ve kadınlarda $>110 \text{ g/m}^2$ olması kabul edildi.

ETİK KURUL VE HASTA ONAMI

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2009/1859 dosya numarası ile onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalardan yazılı onam alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS v16.0 software programıyla değerlendirildi. Değişkenlerin gruplar arası analizi One-way ANOVA testi ile yapıldı. İki grup arasındaki farklar, bağımsız örneklem T testi (independent T test) ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kırk HD, 21 NHD ve 15 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalamaları sırasıyla 47.9 ± 12 , 44.7 ± 10.3 ve 42.5 ± 6 idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyet dağılımları ise HD 18 erkek (%45), 22 kadın (%55); NHD 15 erkek (%72), 6 kadın (%28); kontrol 8 erkek (%53), 7 kadın (%47) şeklinde idi. Toplam diyaliz süreleri HD grubunda 7 ± 4 yıl, NHD grubunda ise 9 ± 3 yıl idi ($p=0.013$). Kt/V HD grubunda 1.9 ± 0.4 , NHD grubunda ise 2.3 ± 0.6 idi ($p=0.008$). Primer hastalık dağılımları ise şöyleydi; HD grubu: hipertansiyon, 10 (%25); diabetes mellitus, 2 (%5); kronik glomerulonefrit, 7 (%17.5); diğer sebepler 3 (%7.5); nedeni belirlenemeyenler, 18 (%45); NHD grubu: hipertansiyon, 2 (%9.5); kronik glomerulonefrit, 2 (%9.5); diğer sebepler 6 (%28.6); nedeni belirlenemeyenler, 9 (%47.6).

Olguların genel demografik ve biyokimyasal verileri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de sunulmuştur. Bu verilere göre NHD grubunun hematokrit, kalsiyum ve albumin seviyeleri HD grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.01$ ve $p=0.007$). Bununla birlikte NHD grubunda kreatinin seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.03$).

Tablo 1- Olguların genel biyokimyasal verileri

	HD	NHD	KONTROL	p
Yaş (yıl)	47.9±12,	44.7±10.3	42.5±6	AD
Hemoglobin (g/dL)	11.9 ± 1.2	12.6 ± 1.1	13.8 ± 1.7	^b p<0.00001, ^c p=0.03
Hematokrit (%)	34.1 ± 3.7	36.7 ± 3.3	40.1 ± 4.6	^a p= 0.03, ^b p<0.0001, ^c p=0.04
Kreatinin (mg/dL)	9.3 ± 1.9	8.0 ± 1.2	0.8 ± 0.2	^a p=0.01, ^b p<0.0001, ^c p<0.0001
Ürik asit (mg/dL)	8.1 ± 12.6	6.1 ± 1.1	3.9 ± 1.1	AD
Kalsiyum (mg/dL)	8.8 ± 0.9	9.7 ± 0.8	9.1 ± 0.4	^a p=0.02
Fosfor (mg/dL)	5.1 ± 1.2	4.9 ± 1.6	3.1 ± 0.3	^b p<0.0001, ^c p=0.001
ALP (U/L)	173 ± 220.9	150 ± 94.1	176 ± 56.3	AD
Trigliserit (mg/dL)	170 ± 70.6	303 ± 276	141 ± 64.2	^a p=0.07, ^c p=0.01
T Kolesterol (mg/dL)	166 ± 38.4	192 ±60.5	181 ± 47.7	AD
LDL (mg/dL)	99 ± 33.9	97 ± 27.5	109 ±32.4	AD
HDL (mg/dL)	32 ± 10.1	33 ± 8	35.9 ±11.6	AD
T Protein (g/dL)	7.1 ± 0.5	7.3 ± 0.3	6.9 ± 0.7	AD
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.4	^a p=0.007, ^b p=0.01
PTH (pg/mL)	501 ± 454	682 ± 621	27 ± 11.3	^b p=0.005, ^c p<0.0001
Fe (µg/dL)	63.5 ±30.5	70 ± 33.4	88.6 ± 32	^b p=0.04
TDBK (µg/dL)	237 ± 36.5	246 ± 36.6	287 ± 106.1	^b p=0.03
Ferritin (ng/mL)	732 ± 364	897 ± 606.3	75.2 ± 88.4	^b p<0.0001, ^c p<0.0001

a: HD- NHD arasında anlamlı fark mevcut.

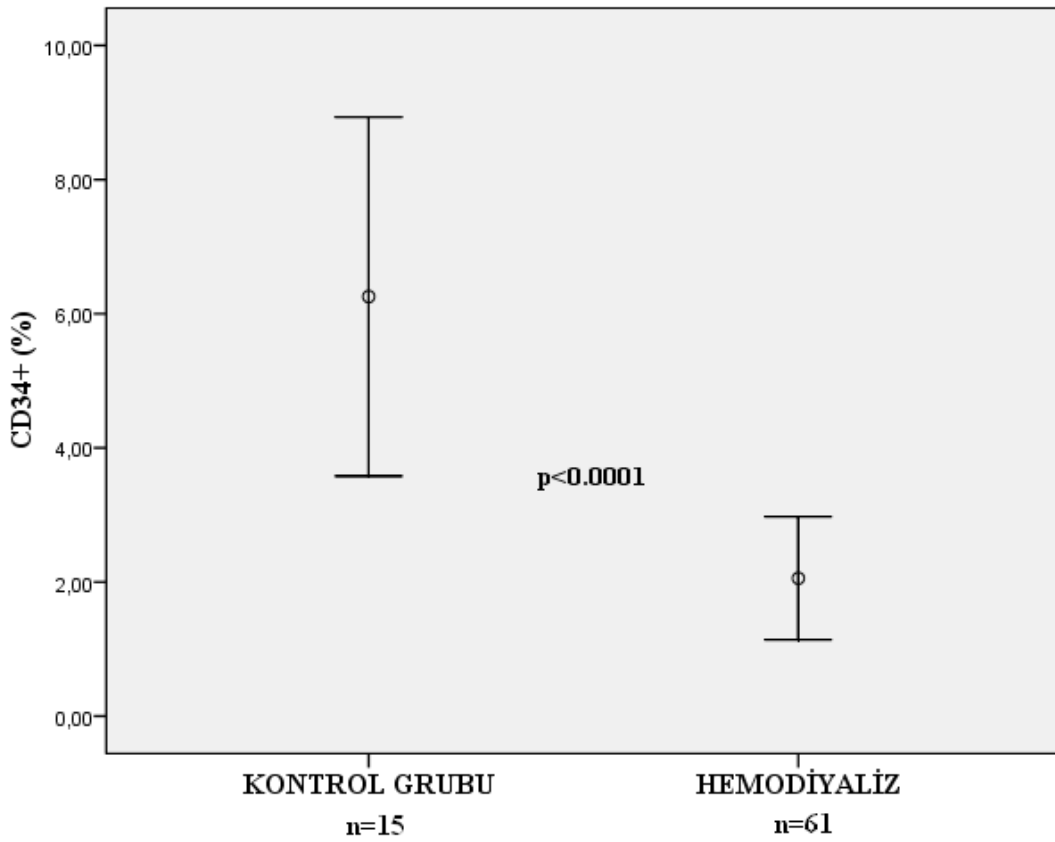
b: Kontrol-HD arasında anlamlı fark mevcut.

c: Kontrol-NHD arasında anlamlı fark mevcut.

AD: anlamlı değil.

Flow sitometri kullanılarak elde edilen önemli EPH belirteçlerinden CD34+ hücre sayısı, kontrol grubunda hemodiyaliz hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.0001$) (Şekil-1). Fakat CD34+ hücre sayısı, hemodiyaliz grupları arasında anlamlı olarak farklı değildi. Diğer EPH belirteçleri için yapılan analizlerde, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Şekil 1- CD34+ hücre sayılarının gruplar arası karşılaştırılması (AD: anlamlı değil)



İnflamasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz belirteçlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2- İnflamasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz belirteçlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	HD	NHD	KONTROL	p
İnflamasyon				
TNF- α (pg/mL)	48.3 \pm 16.5	28.6 \pm 8	7.5 \pm 4.8	^a p< 0.0001, ^b p<0.0001, ^c p<0.0001
IL-6 (pg/mL)	10.3 \pm 13.2	7.7 \pm 4.2	5.8 \pm 5.9	AD
hs-CRP (mg/L)	1.3 \pm 2.7	1.0 \pm 0.7	2.3 \pm 2	AD
sICAM-1 (ng/mL)	416.4 \pm 210.4	425.8 \pm 206.5	345.4 \pm 141.8	AD
Endotel Disfonksiyonu				
ADMA (μ mol/L)	0.67 \pm 0.1	0.36 \pm 0.06	0.29 \pm 0.08	^a p< 0.0001, ^b p<0.0001, ^c p: 0.10
AID (FMD) (%)	7.05 \pm 5.8	8.58 \pm 6.1	14.76 \pm 6.9	^b p: 0.01, ^c p: 0.01
Ateroskleroz				
KIMK (mm)	0.83 \pm 0.1	0.81 \pm 0.1	0.77 \pm 0.1	AD
KIMO (%)	115.7 \pm 35.1	108.6 \pm 29.6	89.3 \pm 23.1	^b p: 0.04

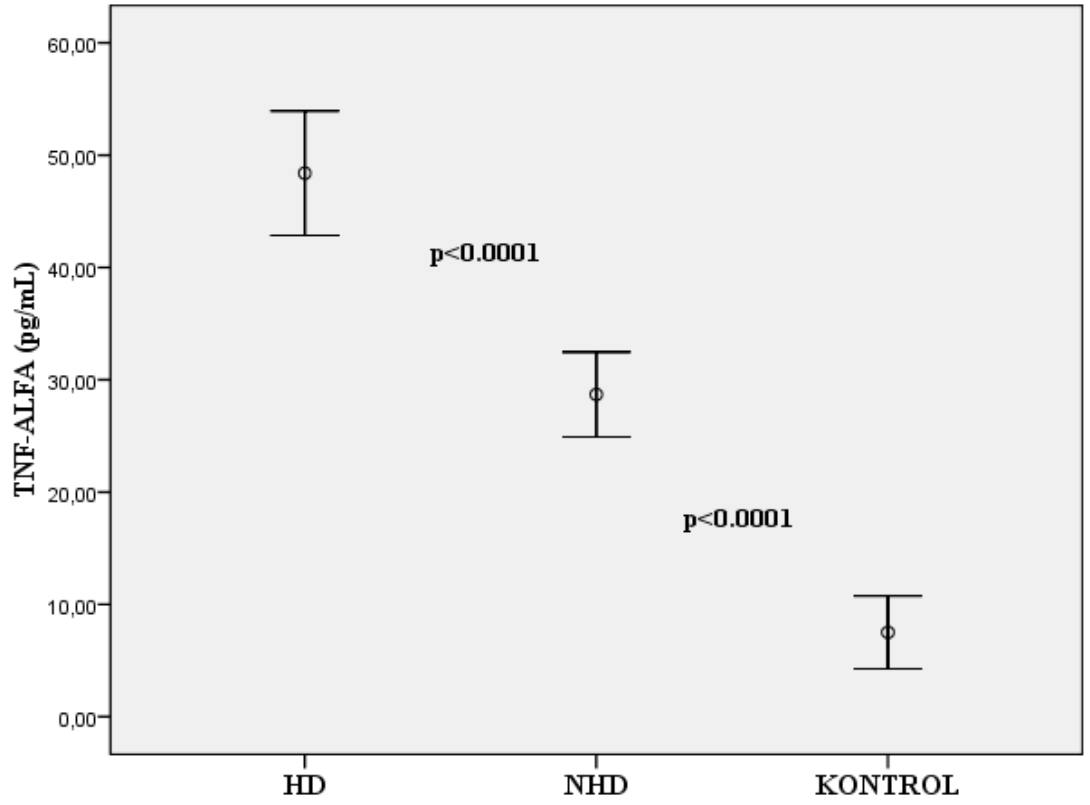
a: HD- NHD arasındaki fark.

b: Kontrol-HD arasındaki fark.

c: Kontrol-NHD arasındaki fark.

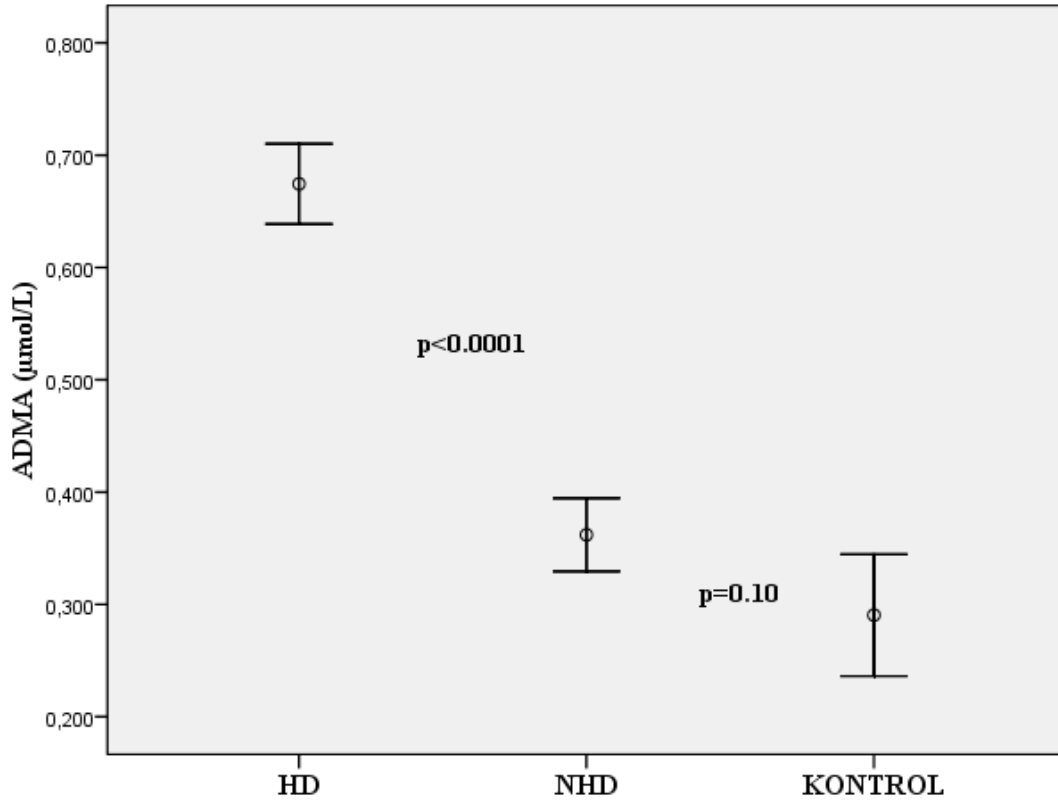
TNF- α en yüksek HD grubunda, en düşük kontrol grubunda olmak üzere gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (HD grubu: 31.67 pg/mL, NHD grubu: 11.37 pg/mL, kontrol grubu: 2.28 pg/mL; gruplar arası karşılaştırmalarda $p < 0.0001$) (Şekil-2).

Şekil 2- Serum TNF- α seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması



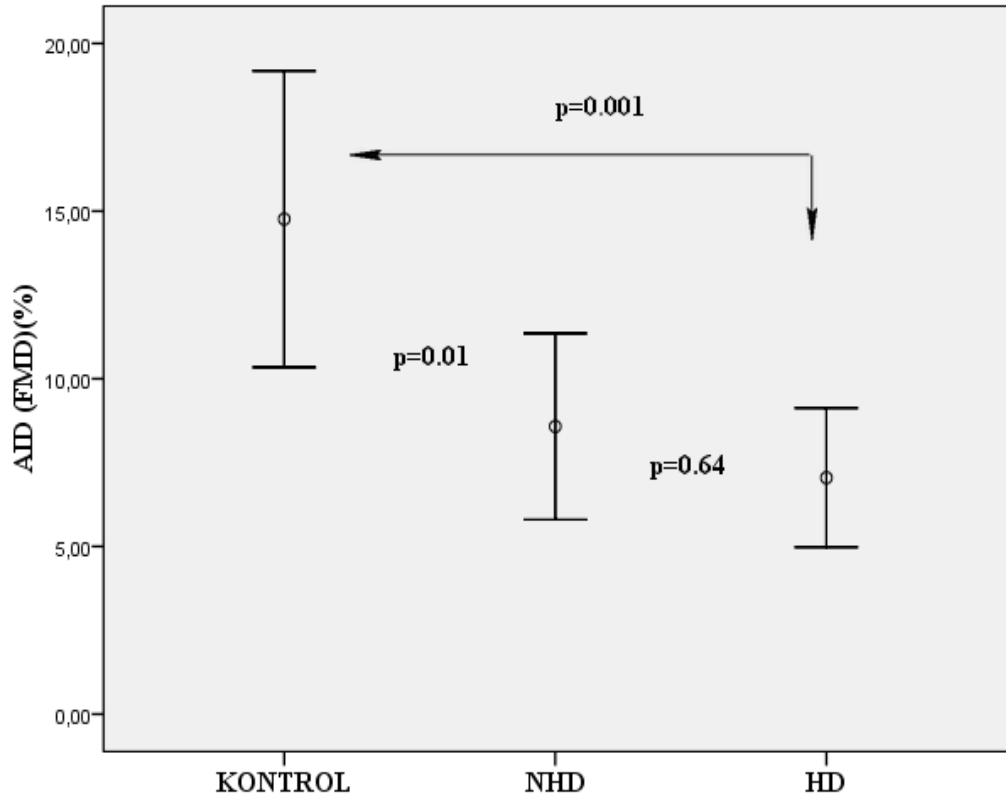
Serum ADMA seviyeleri de en yüksek HD grubunda saptandı, HD ve NHD grupları arasında anlamlı bir fark mevcuttu (0.67 $\mu\text{mol/L}$ vs 0.36 $\mu\text{mol/L}$; $p<0.0001$) fakat NHD grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (0.36 $\mu\text{mol/L}$ vs 0.29 $\mu\text{mol/L}$; $p= 0.10$) (Şekil-3).

Şekil 3- Serum ADMA seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması



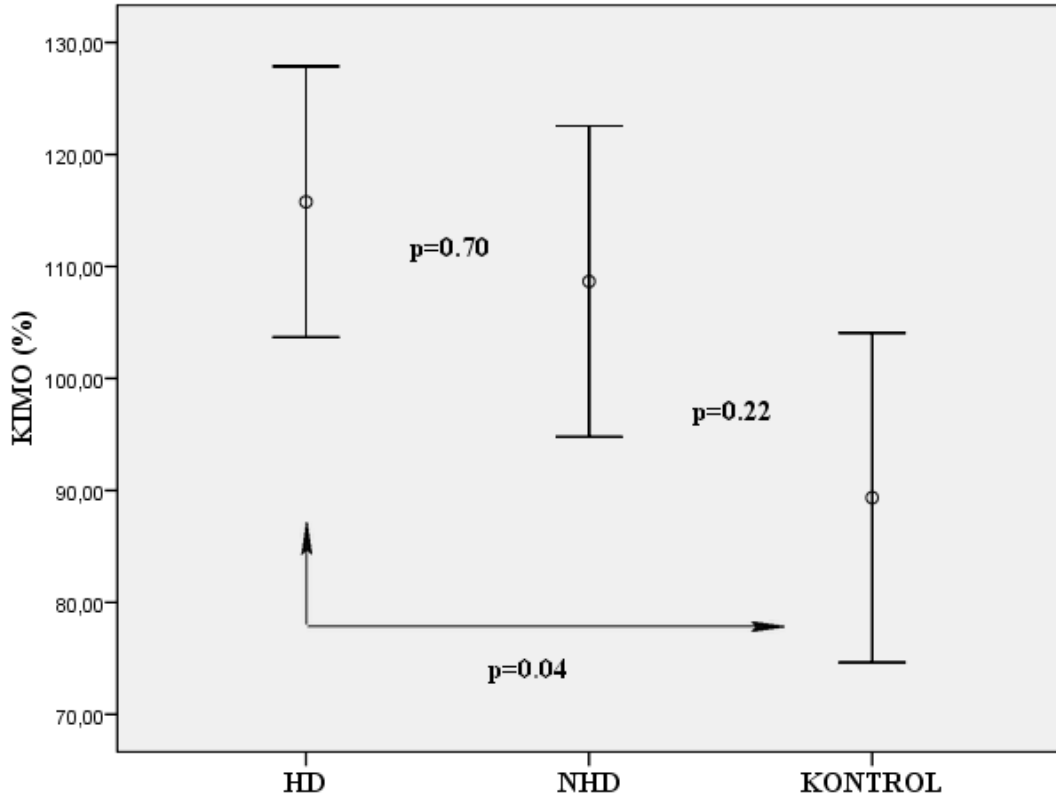
Endotel fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılan brakial AİD (FMD) ise kontrol grubunda HD ve NHD gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.01$). Buna karşın AİD, NHD grubunda HD grubuna göre daha yüksek saptansa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (8.58 vs 7.05; $p=0.64$) (Şekil-4).

Şekil-4: AİD'nin gruplar arası karşılaştırması



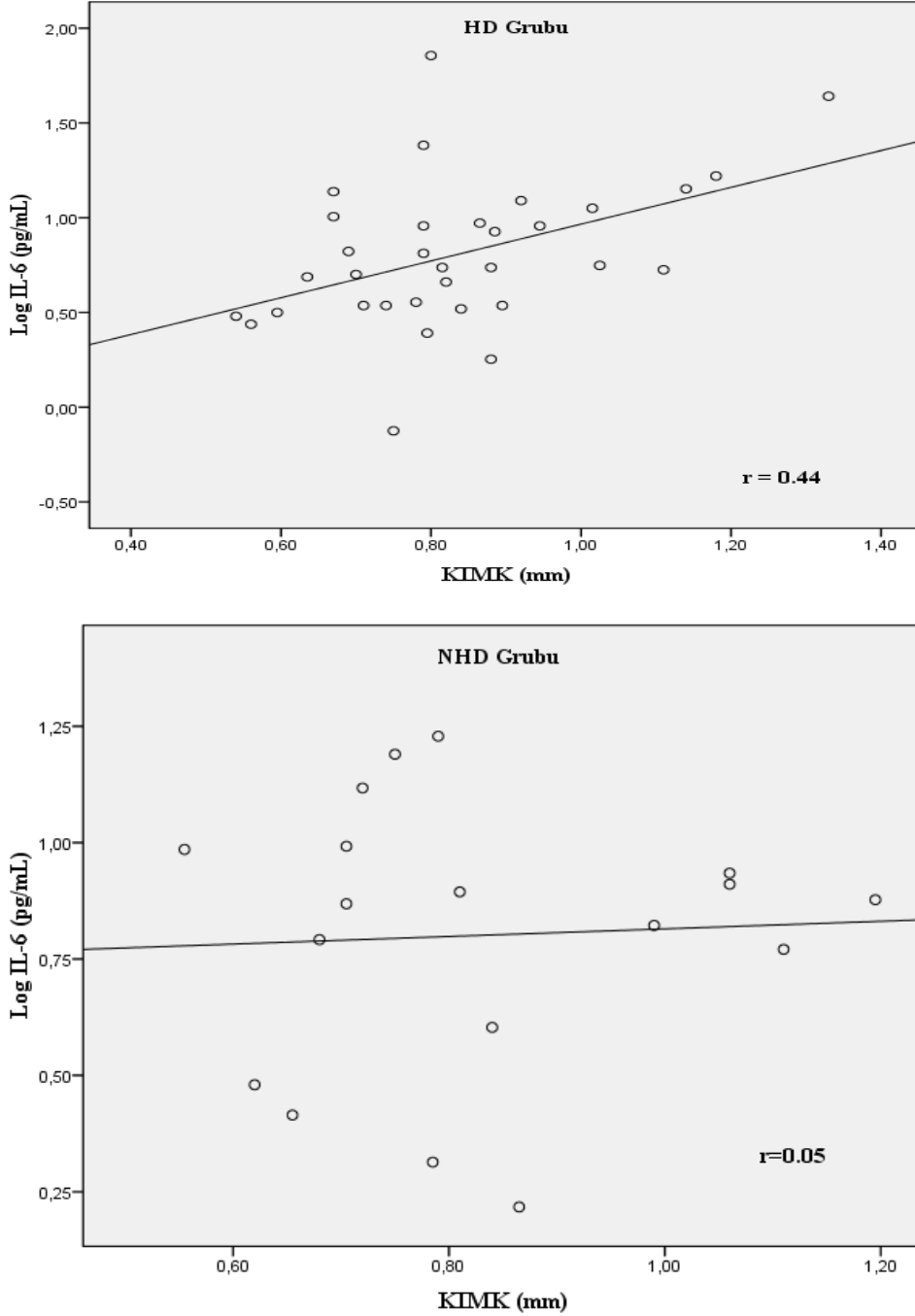
KIMO değerleri, kontrol grubunda HD grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha dūřüktü (89.3 ± 23.1 vs 115.7 ± 35.1 , $p=0.04$) (şekil-5).

şekil 5- KIMO değerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması



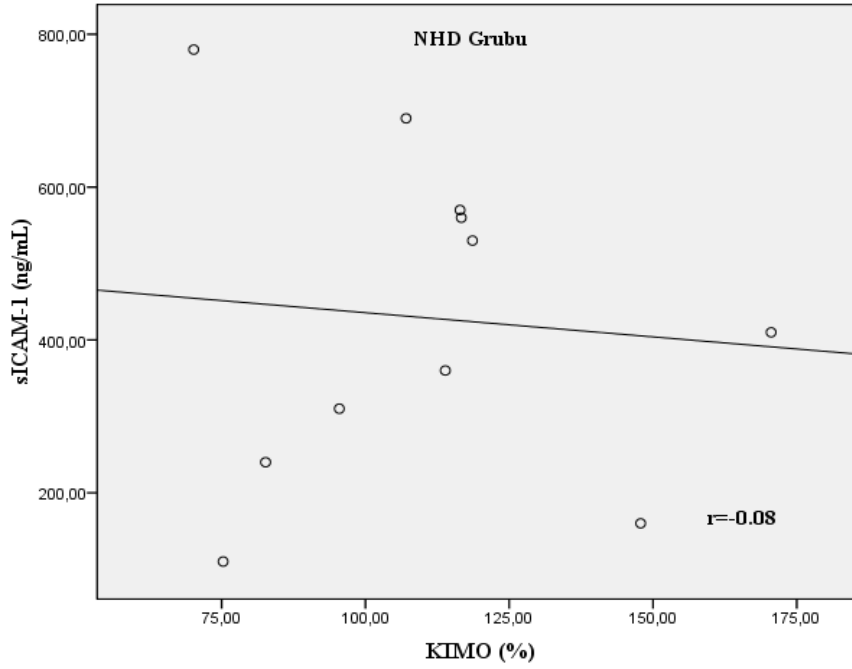
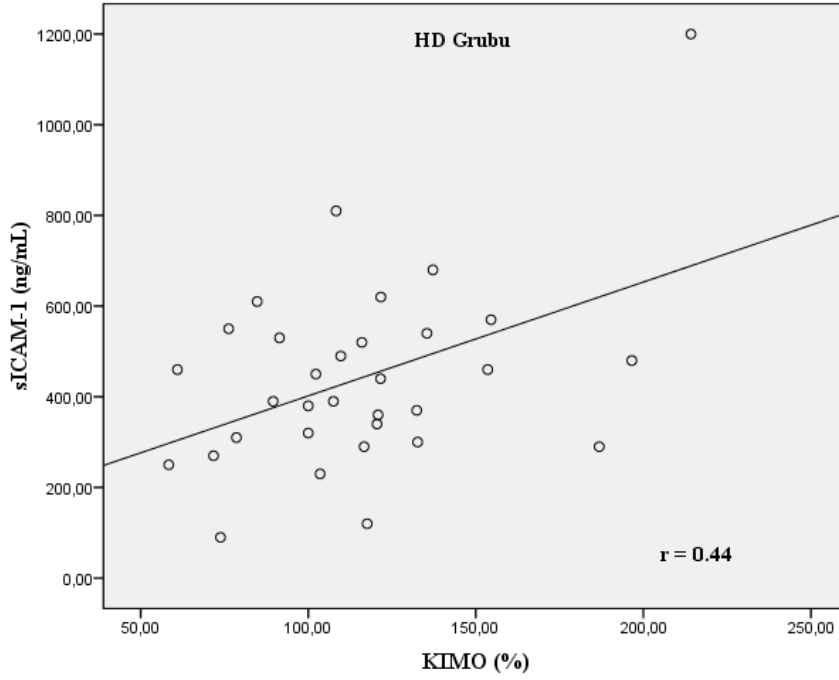
HD grubunda serum IL-6 seviyeleri ile KIMK arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p= 0.01$, $r = 0.445$). NHD grubunda ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 6-ab).

Şekil 6 ab- HD ve NHD gruplarında LogIL-6 ile KIMK korelasyonları



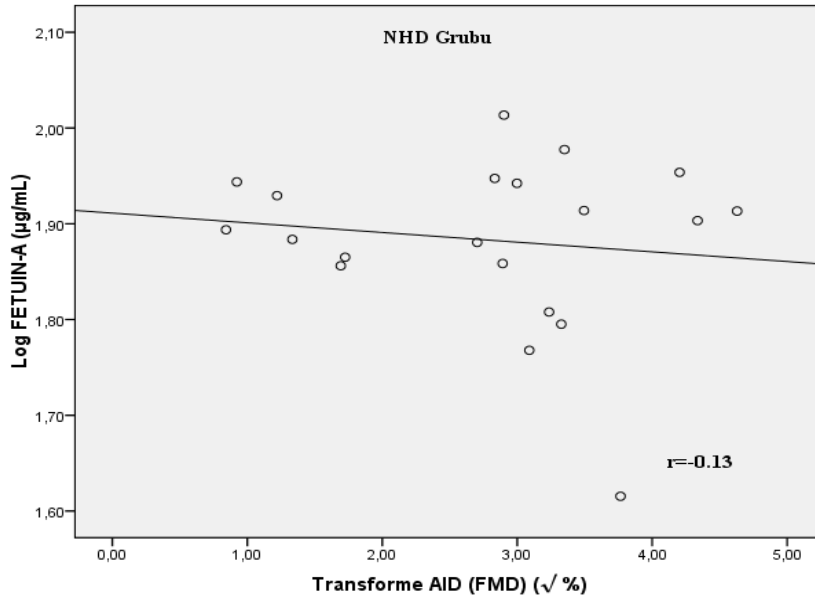
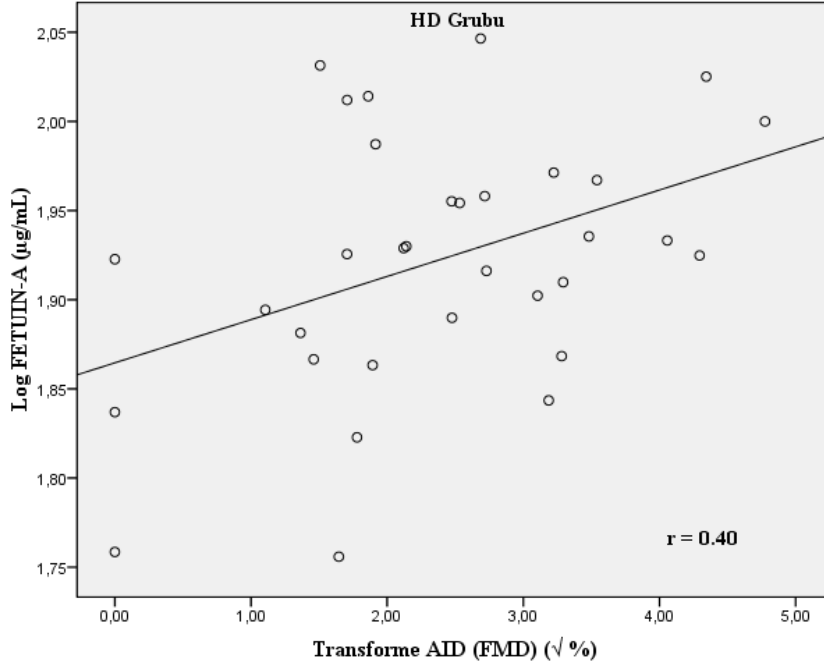
Benzer şekilde HD grubunda serum ICAM-1 seviyeleri ile KIMO arasında da pozitif korelasyon saptandı ($p= 0.01$, $r = 0.442$) Fakat NHD grubunda bu korelasyon saptanamadı. (Şekil 7 ab)

Şekil 7 ab-HD ve NHD gruplarında sICAM-1 ile KIMO arasındaki korelasyonlar



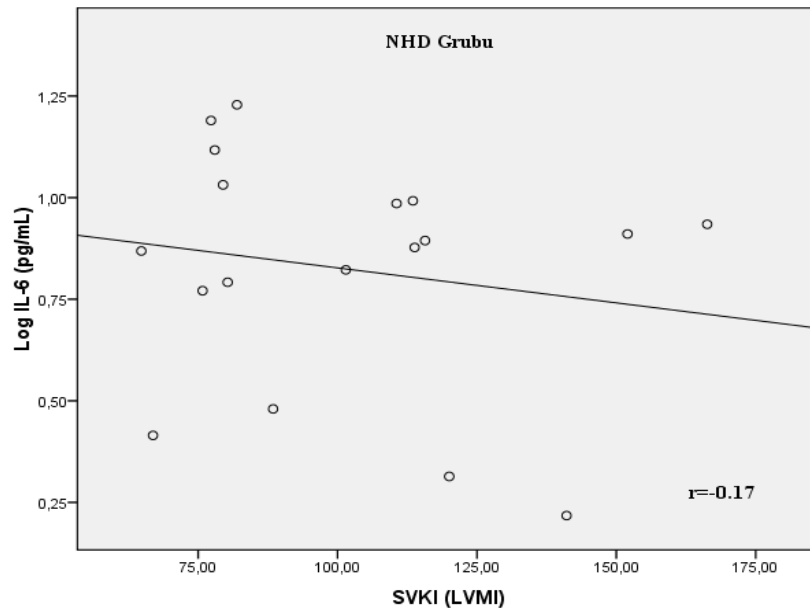
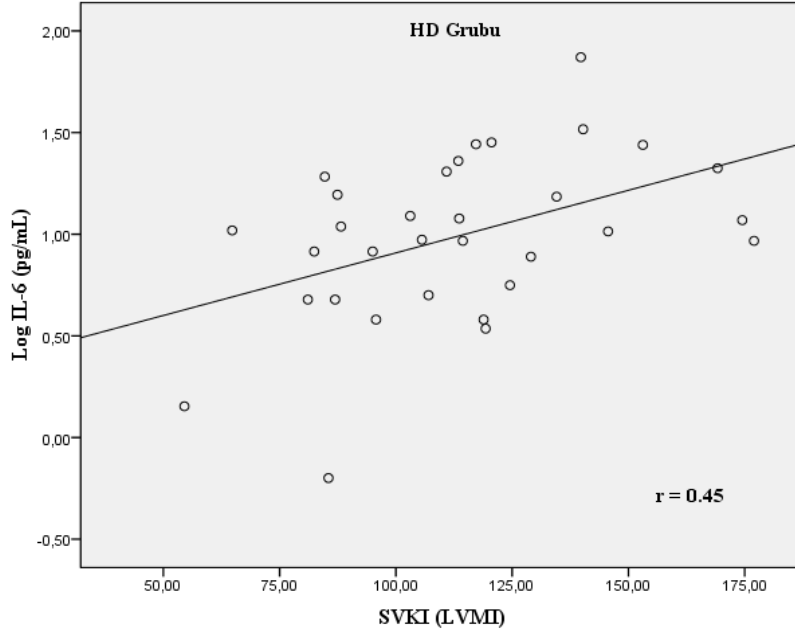
HD grubunda serum Fetuin A seviyeleri ile AID (FMD) arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı ($p=0.01$, $r = 0.40$) NHD grubunda ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Şekil 8ab).

Şekil 8ab- HD ve NHD gruplarında Log Fetuin A ile transforme AID arasındaki korelasyon



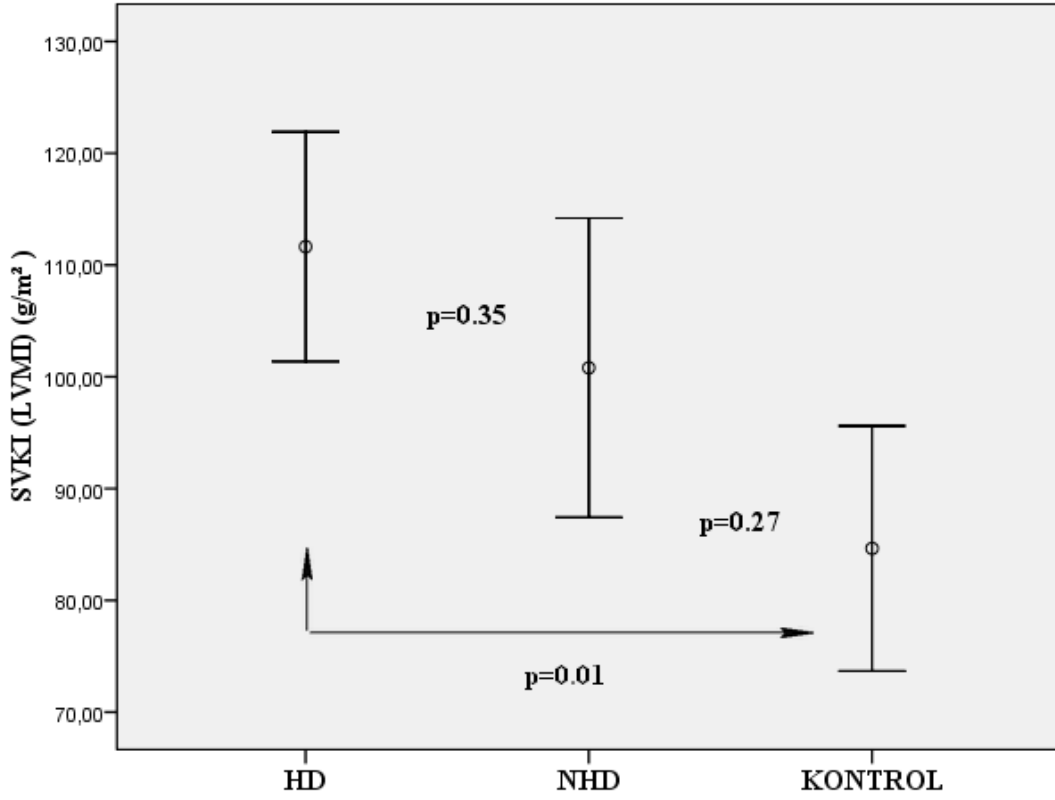
HD grubunda serum IL-6 seviyeleri ile SVKI (LVMI) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p=0.009$, $r=0.452$) Fakat NHD grubunda böyle bir ilişki saptanmadı (Şekil 9ab).

Şekil 9ab- HD ve NHD gruplarında Log IL-6 ile SVKI arasındaki ilişki



SVKI (LVMI) incelendiğinde HD grubunda SVKI'nın kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.018$) fakat NHD ve HD grupları arasında fark saptanmadı ($p=0.35$) (Şekil 10).

Şekil 10- SVKI (LVMI)'nin gruplar arasındaki karşılaştırılması



Sol ventrikül hipertrofisi ise HD grubunda 13 hastada (%32.5), NHD grubunda ise 4 hastada (%19) saptandı (p=0.17). Kontrol grubunda sol ventrikül hipertrofisi saptanmadı.

Karotis plağı HD grubunda 16 hastada (%40), NHD grubunda 6 hastada (%28.6) tesbit edildi, diğer bir ifadeyle NHD grubunda anlamlı olarak daha az hastada karotis plağı belirlendi (p=0.04). Kontrol grubunda plak saptanmadı.

TARTIŞMA

CD34+ hücre sayısı, kontrol grubunda, istatistiksel anlamlı olarak her iki hemodiyaliz grubundan da yüksek saptandı. EPH sayılarının ve fonksiyonlarının KBY hastalarında azaldığı bilinmektedir (11,12). Çalışmamız bu bilgiyi destekler mahiyettedir.

Surdacki ve ark (33) stabil anginası ve anjiyografik olarak gösterilmiş ciddi koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir diğer çalışmada CD34+ VEGFR-2+ hücre sayısının, böbrek yetersizliğinin derecesiyle (glomerüler filtrasyon hızı) orantılı olarak azaldığını gösterilmişlerdir. Çalışmamızda ise CD34+ VEGFR-2+ hücre sayıları açısından kontrol ve hemodiyaliz grupları arasında farklı saptanmadı.

EPH sayısının ve fonksiyonlarının bir diğer belirleyicisi ise diyaliz dozudur. Daha yüksek dozlarda diyaliz, üremik toksinleri daha iyi temizlemekte, bunun sonucunda EPH'lerin sayı ve anjiyogenik fonksiyonları düzelmektedir (11). Chan ve ark yaptıkları çalışmada (34) iki önemli gözlem yapmışlardır, ilki son dönem böbrek yetersizliğinde EPH sayı ve fonksiyonları haftada 3 kez yapılan HD ile düzeltilememektedir. Aslında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, konvansiyonel HD tedavisi altındaki son dönem böbrek yetersizliği hastalarında EPH sayıları ve fonksiyonları 4 kat daha düşüktür. İkinci olarak, NHD tedavisi altındaki hastalarda EPH sayısı ve migratuar fonksiyonları, sağlıklı kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında benzer seviyelerdedir. Çalışmamızda ise EPH sayıları açısından HD ve NHD grupları arasında fark saptanmadı.

Flow sitometri, doğrudan hücre sayısını belirlediği için güvenilir ve objektif bir yöntem olarak bilinmektedir fakat dolaşımdaki EPH'lerin çok az sayıda olması (periferik kandaki bütün mononükleer hücrelerin %0.005-0.05'i) dolayısıyla duyarlılığı yeterli olmayabilir. Bundan dolayı EPH sayısının belirlenmesi için flow sitometri ile kültür yönteminin birlikte kullanılması daha doğru olacaktır. Bu çalışmamızda teknik nedenler dolayısıyla kültür yöntemini uygulayamadık.

Üremi proinflamatuvar bir durumdur. Diyaliz tedavisinin kendisi de, kanın diyalizat membranıyla karşılaşması, endotoksinlere maruziyet gibi nedenlerle kronik inflamasyona katkıda bulunabilir. Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz sırasında IL-6 seviyesinin arttığı ve bunun artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (35,36). Bununla birlikte daha etkili ve uzun süreli hemodiyaliz ile üremik toksinlerin efektif bir şekilde uzaklaştırılması ile inflamasyonun azaldığına dair veriler de mevcuttur. Bir kesitsel, vaka kontrollü çalışmada, NHD hastalarının plazma IL-6 seviyelerinin, konvansiyonel hemodiyaliz (HD) kontrolleri ile yaş ve komorbiditeleri göz önüne alınarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (37). Çalışmamızda serum IL-6 seviyeleri açısından HD ve NHD grupları arasında fark saptanmadı. Fakat önemli bir inflamatuvar gösterge olan serum TNF- α seviyeleri, NHD grubunda HD grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü.

Üremide görülen artmış inflamasyon, ateroskleroz ve sol ventriküler hipertrofinin patofizyolojisinde rol oynar (38). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda HD grubunda inflamatuvar göstergeler (IL-6, ICAM) ile ekokardiyografik ateroskleroz göstergeleri (KIMK, KIMO) arasında pozitif korelasyonlar saptandı. Aynı zamanda yine HD grubunda IL-6 seviyeleri ile sol ventrikül göstergesi olan SVKI (LVMI) arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu korelasyonların hiçbirisi NHD grubunda saptanamadı. Bu durum, NHD hasta grubundaki aterosklerozun patogenezinde inflamasyonun rolünün daha az olabileceğini düşündürmektedir.

Noktürnal hemodiyaliz (NHD) ile daha iyi kan basıncı kontrolü, antihipertansif ilaç kullanım gereksiniminde azalma, sol ventriküler hipertrofide gerileme ve endotel fonksiyonlarında düzelme gibi kardiyovasküler açıdan faydalı etkiler sağlanabilmektedir. Gözlemsel klinik bir çalışmada konvansiyonel HD'den NHD tedavisine geçen hastalar 3 yıl boyunca takip edilmişler. Takipler sırasında hastaların SVKI (LVMI) değerlerinde antihipertansif ihtiyaçlarında belirgin azalma saptanmıştır (31). Karotis plağının NHD grubunda, HD grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptanması ve sol ventrikül hipertrofinin ise anlamlılığa ulaşmasa da daha az görülme eğilimi ateroskleroz

ve sol ventrikül hipertrofisinin NHD hastalarında daha iyi kontrol altına alınabildiğini göstermektedir. AID (FMD), KIMK, KIMO ve SVKI (LVMI) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamamasının nedenleri olgu sayısının az olması, randomize bir çalışma olmadığı için hasta gruplarının komorbiditeler açısından homojen olmamaları ve NHD grubunun toplam diyaliz süresinin (yıl) HD grubundan daha fazla olması ile açıklanabilir.

Endotel disfonksiyonunun serum belirteci olarak kullanılan ADMA ise NHD grubunda HD grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu. NHD grubunun AID (FMD) değerleri anlamlı olarak daha iyi olmasa da, NHD tedavisinin endotel fonksiyonları ile ilişkili parametreler üzerine olumlu etkilerinin olabileceği yorumu yapılabilir.

Negatif bir akut faz reaktanı olan Fetuin A ile AID arasında ise pozitif bir korelasyon belirledik. Çağlar ve ark (39) kısa dönem sevalemer tedavisinin serum fetuin A ve endotel fonksiyonları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, fetuin A ile AID arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu yönden iki çalışma da birbirini destekler mahiyettedir.

SONUÇLAR

Endotel progenitör hücreleri, inflamasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu açısından hemodiyaliz modalitelerini karşılaştırdığımız bu çalışmamızda EPH sayılarının HD modaliteleri arasında farklı olmadığı saptandı. NHD ve HD grupları karşılaştırıldığında ateroskleroz göstergelerinden KIMK ve KIMO ölçümleri ve endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ölçülen AID (FMD) değerleri anlamlı olarak farklı değildi. NHD grubundaki hastalar daha uzun süre diyaliz membranıyla karşılaşmalarına rağmen, serum ADMA ve TNF- α seviyelerinin HD grubundan anlamlı olarak daha düşük olması, bu grupta üremik, inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili parametrelerde düzelme olduğunu göstermektedir. HD grubunda inflamatuvar göstergeler (IL-6, ICAM) ile ateroskleroz göstergeleri (KIMK, KIMO) arasında pozitif korelasyonlar saptandı. Negatif bir akut faz reaktanı olan Fetuin A ile AID arasında ise pozitif korelasyon belirlendi. Bu korelasyonların hiçbirisi NHD grubunda saptanmadı. Bu durum, NHD grubunda inflamasyonun daha az belirgin olması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. KBY hastalarında endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve inflamasyon karşılıklı etkileşim halinde kardiyovasküler riski arttırmaktadır. NHD ile bu risk azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112–S119.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868–74.
3. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, Nishimura H, Losordo DW, Asahara T, Isner JM. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002;105:3017–3024.
4. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*. 2003;9:702–712.
5. Urbich C, Dimmeler S. 2004. Endothelial progenitor cells functional characterization. *Trends Cardiovasc Med* 14:318–322.
6. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der ZR, Li T, Witzenbichler B, Schattman G, Isner JM: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;**275**:964–967
7. Heiss C, Keymel S, Niesler U, et al: Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1441–1448.
8. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al: Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002; 106: 2781–2786.

9. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001; 89: E1–7.
10. Hill J, Zalos G, Halcox J, et al: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 348:593–600, 2003
11. Choi JH, Kim KL, Huh W, Kim B, Byun J, et al. 2004. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1246–1252.
12. de Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, et al. 2004. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 66:641–646.
13. Herbrig K, Pistrosch F, Oelschlaegel U, et al: Increased total number but impaired migratory activity and adhesion of endothelial progenitor cells in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 840–849.
14. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmitko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DA, Weisel RD, Fedak PW, Stewart DJ, Kutryk MJ. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2058–67.
15. Suh W, Kim KL, Choi JH, Lee YS, Lee JY, Kim JM, et al: C-reactive protein impairs angiogenic functions and decreases the secretion of arteriogenic chemocytokines in human endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 65–71.

16. Imanishi T, Hano T, Matsuo Y, Nishio I. Oxidized low-density lipoprotein inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial progenitor cell differentiation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30: 665–670.
17. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int*. 1999;56:1078–1083.
18. MacAllister RJ, Whitley GS, Vallance P. Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int*. 1994;45:737–742.
19. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572–575.
20. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003;9:1370–1376.
21. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta*. 2003;336:1–12.
22. Jankowski J, van der Giet M, Jankowski V, Schmidt S, Hemeier M, Mahn B, Giebing G, Tolle M, Luftmann H, Schluter H, Zidek W, Tepel M. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J Clin Invest*. 2003;112:256–264.
23. Cooke JP: Asymmetrical dimethylarginine: The Uber marker? *Circulation* 109: 1813–1818, 2004

24. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2113–2117.
25. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*. 2001; 358:2127–2128. 938 *Circulation* August 26, 2003
26. Thum T, Tsikas T, Stein S, Schultheiss M, Eigenthaler M, Anker SD, Poole-Wilson PA, Ertl G, Bauersachs J. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1693–1701
27. Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 31496–31503
28. Ketteler M, Wanner C, Metzger T et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl* 2003; S84–S87
29. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R 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: 827–833
30. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005; 67: 2383–2392

31. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, and Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61: 2235–2239, 2002.
32. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, Pierratos A, Miller JA, and Floras JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 42: 925–931, 2003.
33. Surdacki A, Marewicz E, Wieteska E et al. Association between endothelial progenitor cell depletion in blood and mild-to-moderate renal insufficiency in stable angina. *Nephrol Dial Transplant* 2008 0: 1–9.
34. Chan CT, Li SH, Verma S. Nocturnal hemodialysis is associated with restoration of impaired endothelial progenitor cell biology in end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F679–F684, 2005
35. Memoli B, Libetta C, Rampino T, et al: Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 42:320-326, 1992
36. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, et al: IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol* 17:863-870, 2006.
37. Yuen D, Richardson RMA, Fenton SSA, et al. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J* 2005; 51:236–241.

38. Kim BS, Jeon DS, Shin MJ, et al: Persistent elevation of C-reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol* 25:189-195, 2005

39. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 61–68, 2008.