

CAPD Hastalarında Atorvastatin Tedavisinin İnflamasyon Belirteçleri (CRP) ve Diyalizat IL-6 ve CA-125 Düzeyi Üzerine Etkisi

The Effect of Atorvastatin Therapy in CAPD Patients on Inflammatory Markers (CRP) and dialysate IL-6 and CA-125 Level

ÖZ

AMAÇ: Diyalizat CA-125 konsantrasyonu periton mezotel hücre kitlesini yansıtmaktadır. Ultrafiltrasyon yetersizliği uzun dönem periton diyalizinde en sık görülen transport anomalisidir. Periton diyalizi ultrafiltrasyon yetersizliği olan hastalarda, CA-125 düzeyinin düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Statinler anti-inflamatuvar özellikleri de olan ilaçlardır. Bu çalışmada, atorvastatinin lipid düşürücü etkisinin yanısıra inflamasyonu baskılayarak inflamatuvar belirteçler ve dolayısıyla CA-125 düzeyi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: SDBY'i olan ve periton diyalizi programında olan toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar hiperlipidemisi olan ve atorvastatin tedavisi alan grup 1 (60 hasta) ve tedavi almayan grup 2 (kontrol grubu, 40 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalardan çalışma öncesi ve 6. ayda serum total kolesterol, LDL, HDL, TG, CRP ve periton sıvısında interleukin-6 (IL-6) ve CA-125 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: Grup 1'deki hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum CRP ve diyalizat IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). Yine grup 1'deki hastalarda diyalizat CA-125 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0,001$).

SONUÇ: Atorvastatin kullanan hastalarda inflamasyon belirteçlerinden olan CRP ve IL-6 düzeylerinde azalma gözlemlenmiş olup, bu durum üzerine statinlerin anti-inflamatuvar etkilerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Grup 1'deki hastalarda CA-125 düzeylerindeki artışta da yine antihiperlipidemik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkilerinin rol oynadığı söylenebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Atorvastatin, SAPD, CA-125, CRP, IL-6

ABSTRACT

OBJECTIVE: Dialysate concentrations of CA-125 reflect the mesothelial cell mass. In patients with peritoneal dialysis ultrafiltration failure, low concentrations of CA-125 have been demonstrated. Statins have anti-inflammatory properties which may be of value in modulating responses to injury. In this study, the lipid-lowering effect of atorvastatin and its effects on the CA-125 levels were evaluated.

MATERIALS and METHODS: The 100 patients included in the study were followed with CRF in the CAPD program. The patients were divided into two groups as those who used atorvastatin (group 1, n=60) and the control group (group 2, n=40). All patients were evaluated before treatment and 6 months later for serum total cholesterol, LDL, HDL, TG, CRP, and peritoneal effluent was analyzed for interleukin-6, and CA-125 levels.

RESULTS: In group 1 patients, serum CRP and dialysate IL-6 values decreased and the dialysate CA-125 level increased ($p<0.001$), whereas there was no change in the group 2 control patients.

CONCLUSION: Atorvastatin use in patients with markers of inflammation caused decreased levels of CRP and IL-6, and the anti-inflammatory effects of statins may have played a role. The increased CA-125 levels in patients in group 1 may also be related to the anti-inflammatory effects in addition to the antihyperlipidemic effects.

KEY WORDS: Atorvastatin, CAPD, CA-125, CRP, IL-6

Özlem TİRYAKİ Celalettin USALAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Geliş Tarihi : 22.05.2011

Kabul Tarihi: 16.08.2011

Yazışma Adresi:

Özlem TİRYAKİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Nefroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Tel : 0 342 360 60 60

E-posta : ozlemtir@gmail.com

GİRİŞ

Periton ultrafiltrasyon yetersizliği, SDBY olup sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapan hastalarda görülen ciddi bir komplikasyondur. Uzun süre periton diyalizi yapan hastalarda periton zarında olan yapısal değişiklikler ultrafiltrasyon kaybına yol açarak solüt ve sıvı transportunu azaltırlar (1,2).

Kanser antijen (CA) 125, in vitro periton mezotel hücreleri tarafından üretilen yüksek molekül ağırlıklı (220 kDa) bir glikoproteindir (3). Periton diyalizi yapan hastalarda periton sıvısındaki mezotelyal hücre sayısı, diyalizat CA-125 konsantrasyonu ile orantılıdır (4). Bu nedenle stabil periton diyalizi hastalarında mezotel hücre kitlesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve böylece in vivo periton zarı durumu hakkında bilgi sağlar (5). Peritonda inflamatuvar değişiklikler sıklıkla peritonit olmasa bile görülür, çünkü PD hastalarında kullanılan diyalizat solüsyonlarının yüksek glikoz içeriği nedeniyle ve glikozilasyon ürünlerine bağlı inflamasyon ve kronik irritasyon vardır (6).

İnterlökin 6 (IL-6); lenfoid ve T hücreleri, monosit makrofajlar, fibroblastlar, mezotel hücreleri ve vasküler endotel hücreleri gibi nonlenfoid hücreler tarafından geniş bir yelpazede üretilen çok fonksiyonlu bir proteindir (7). IL-6, inflamasyonun erken tanısında önemli bir protein olup, akut faz yanıtında da en önemli araçlardan biridir.

Statinlerin lipid düşürücü etkileri dışında, trombozu önleyebilme, trombosit adezyonu ve aktivasyonunu inhibe edebilme, monosit aktivasyonunu önleme, inflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleme, antioksidan etki ve plak stabilizan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada lipid düşürücü tedavinin GFR'yi koruduğu ve proteinüriyi azalttığı ve bu etkilerinin kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (8,9).

Bu çalışmada, rastgele alınan diyalizat örneklerinde CA-125 ve IL-6 düzeylerini saptamak ve inflamasyon belirteçlerinden olan IL-6 ve CRP üzerine atorvastatin tedavisinin ne yönde katkısı olduğunu incelemek, ayrıca CA-125 üzerindeki dolaylı etkilerini araştırmak ve klinik pratikte uygulanabilirliğinin test edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmanın Dizaynı ve Solüsyonlar

Tek merkezli, prospektif bir çalışma olup hastalar 6 ay süreyle izlenmiştir. Standart PD solüsyonu kullanılmış olup, en az 6 aydır periton diyalizi tedavisi gören toplam 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm çözeltilerin elektrolit solüsyonları aynıydı.

Hastalar

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi periton diyalizi ünitesinde diyaliz programında olan 100 hasta alındı. Periton diyaliz ünitesinde diyaliz programındaki hastalar LDL kolesterol düzeyine göre 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya LDL >130 mg/dl ve yaş ortalaması 48,4±22,4 olan 60 hasta

(Grup 1) ve LDL <130 mg/dl ve yaş ortalaması 46,2±21,0 40 hasta (Grup 2, kontrol grubu) olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Grup 2'deki hastalara antihiperlipidemik tedavi olarak atorvastatin 40 mg başlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların serumlarında atorvastatin tedavi öncesi ve 6 ay süre ile atorvastatin 40 mg/gün verildikten sonra, hastalar tedaviye devam ederken CA-125, IL-6, CRP ve diğer serum örnekleri alındı. Aynı şekilde tedavi almayan kontrol grubundan da 0. ve 6. aylarda kanlar alındı. PD hastaları günlük yaklaşık 4-6 saat süreyle 4 kez karın boşluğuna yerleştirilmiş Tenckhoff kateteri yoluyla değişim uygulanmaktaydı.

Bütün hastalara Helsinki Deklarasyonunda söylendiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi ve onayları alındı. Bütün hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra rutin biyokimya, tam kan sayımı, elektrokardiyografi ve akciğer grafisi istendi. Çalışmaya dahil edilen kadın hastalara muhtemel over hastalığı açısından pelvik ultrasonografi yapıldı. Son 6 ay içinde peritonit atağı geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hiçbiri APD programında değildi. Çalışma öncesinde herhangi bir antihiperlipidemik ajan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Atorvastatin tedavisi alan toplam 3 hasta yaygın kas ağrısı ve kreatinin kinaz yüksekliği (normal değer 2-3 katı) ve 2 hastada AST ve ALT düzeylerinin 2-3 katına çıkması üzerine toplam 5 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Serum ve Diyalizat Örneğinin Toplanması

Çalışmaya katılan hastalardan 7 ml kan örneği üst ekstremitede periferik venden steril paslanmaz çelik iğne uçlu plastik enjektörlerle alınarak 1 ml 0.109 ml trisodyum sitrat içeren polipropilen tüplere aktarılmış, 4000 devir/dakika'da 5 dakika santrifüje edildikten sonra üstte kalan plazma polipropilen tüplere alınarak çalışmaya kadar -80 °C'de saklanmıştır. Hemolizli kan örnekleri çalışma dışı bırakıldı.

24 saatlik toplanan periton sıvısındaki CA-125 düzeyi electrochemiluminescence assay (Elecys CA 125 II, Catalog No. 11776223, Elecsys 2010 immunoassay analyzer; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) yöntemi ile ölçüldü.

24 saatlik toplanan peritoneal sıvı interleukin-6 düzeyi electroluminescence assay (Immulate analyzer and reagents by Diagnostic Products, Webster, Texas, USA) yöntemi ile ölçüldü. CRP plazma konsantrasyonu için nefelometrik yöntem kullanıldı.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare veya Fisher'in Kesi Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman'ın korelasyon testiyle değerlendirildi. ($p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

SONUÇLAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzer idi ($p = 0,802$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı benzerdi ($p = 0,855$). Hastalık süreleri yönünden gruplar arasında

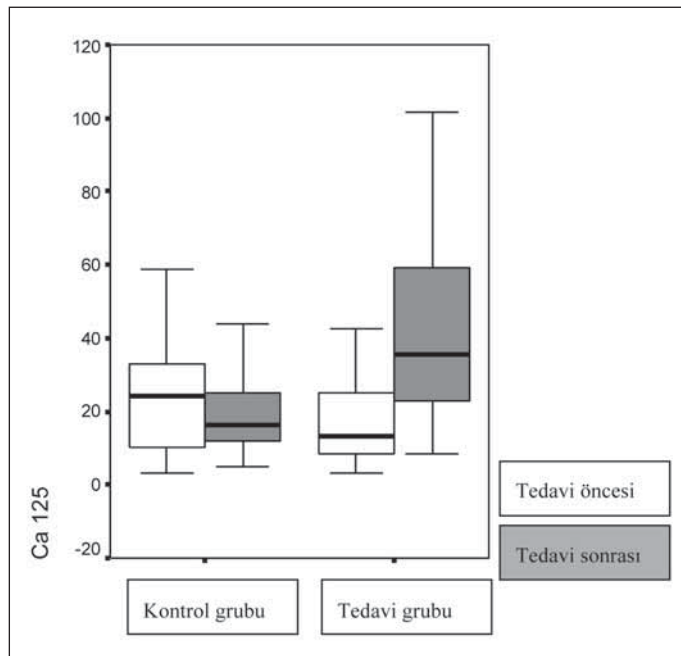
anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,688$) (Tablo I). Total Kolesterol ve LDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre tedavi grubunda yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Her iki grupta serum HDL, VLDL, TG, ALP, Ca^{++} , P, CA-125, CRP ve diyalizat CA-125, IL-6 düzeyleri ile Kt/V değerleri tedavi öncesi her iki grupta benzerdi ($p > 0,05$).

T-Kol ve LDL-Kol, düzeyleri tedavi sonrasında grup 1'de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Yine grup 1'de tedavi öncesine göre tedavi sonrasında diyalizat CA-125 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken ($p < 0,001$) (Şekil 1), diyalizat IL-6 düzeyinde (Şekil 2) ve serum

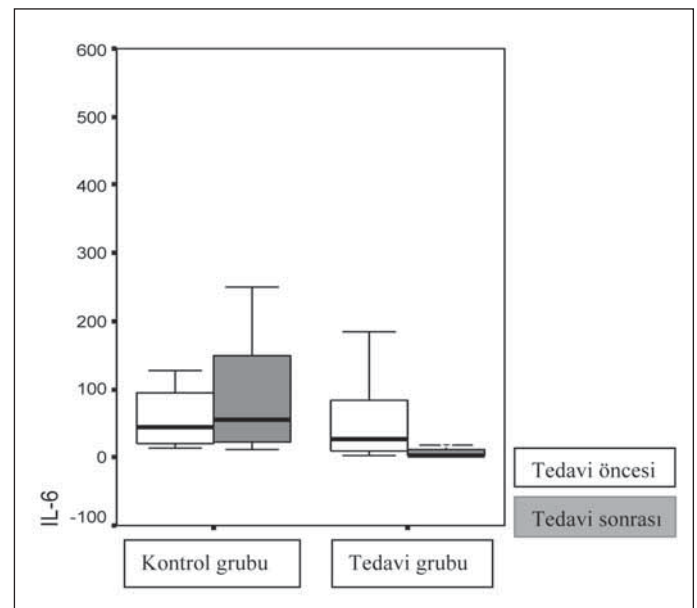
Tablo I: Grupların tedavi öncesi demografik verileri.

Demografik veriler	Grup 1	Grup 2 (Kontrol)	p
Yaş Diyaliz süresi (ay)	48,4±22,4 (18-69) 28±16	46,2±21,0 (28-63) 34±22	0,802 0,688
Erkek/Kadın	31 / 29	20 / 20	0,855
CA125 (Serum)	11,7±3,4	13,4±6,2	0,567
Tip 2 Diyabet	22	17	0,906
Hipertansiyon	17	9	0,068
KRGN	21	14	0,226

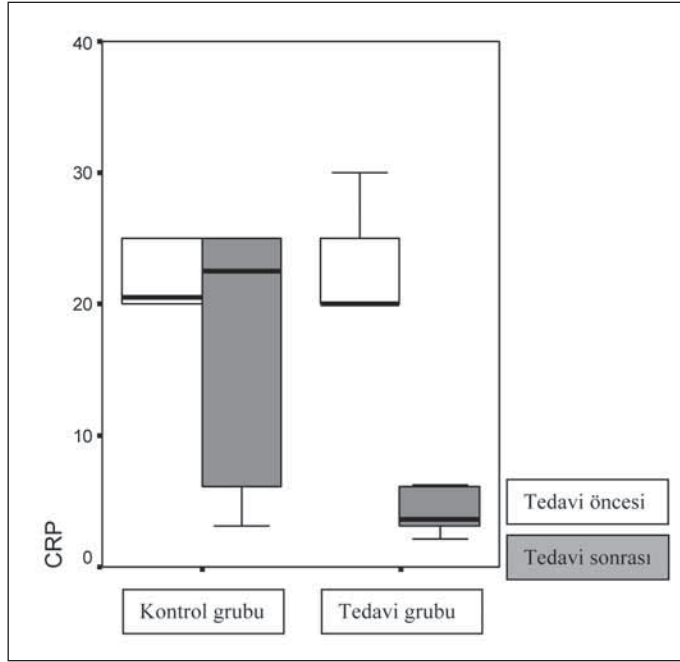
KRGN: Kronik Glomerülonefrit



Şekil 1: Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası diyalizat CA-125 düzeyi dağılımı.



Şekil 2: Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası diyalizat IL-6 düzeyi dağılımı.



Şekil 3: Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası serum CRP düzeyi dağılımı.

CRP (Şekil 3) düzeyinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$) (Tablo II).

TC, HDL-C, VLDL, TG, ALP, Ca^{++} ve P düzeyleri gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,005$).

TARTIŞMA

Periton Diyalizi (PD), periton zarında morfolojik değişikliklere neden olarak, zamanla ultrafiltrasyon yetersizliğine yol açabilir. Bu nedenle periton sıvısındaki belirteçler periton dokusundaki anormalliklerin tespit edilmesinde yararlı olabilir. Henüz periton sıvısındaki belirteçlerin değişkenliği net olarak bilinmemektedir. Periton sıvısında CA-125 düzeyinin rutin ölçümü 1998'den bu yana PD hasta popülasyonunda standart periton geçirgenlik analizi için yılda bir kez yapılması önerilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, PD polikliniğine gelen çalışmaya alınan hastalarda rastgele toplanan diyalizat örneklerinde CRP, IL-6 ve CA-125 ölçümlerinin atorvastatin tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre tedavinin yararlılığını ve değerini ileriye dönük olarak araştırmaktır.

Uzun dönem PD'de periton zarındaki fizyolojik ve fonksiyonel değişiklikler ultrafiltrasyon yetersizliğine ciddi katkıda bulunur. Yaklaşık %9-27 oranında PD yapan hastalarda ultrafiltrasyon yetersizliği nedeniyle tedaviden çıkmak zorunda kalmaktadırlar (11).

Periton mezotel hücre kitlesini belirlemek amacıyla seri biyopsiler yapmanın zorluğu nedeniyle, stabil klinik durumu olan hastalarda diyalizattaki CA-125 düzeyini ölçmek alternatif bir yöntem olarak görülmektedir (12). Standart periton geçirgenlik analizi için CA-125'in değerlendirilmesi gerekliliği önerilmiş olup çalışmamızda atorvastatin tedavisi alan grupta CA-125 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Bu sonuç da muhtemelen son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirildiği gibi statinlerin immünmodülatör etkilerinden

Tablo II: Atorvastatin tedavisi alan ve almayan kontrol grubunun 0, ve 6, aydaki laboratuvar değerleri.

Değişkenler	Kontrol Grup			Tedavi alan Grup		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	*p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	#p
Total Kol (mg/dL)	141,6±20,6	128,6±24,3	<0,001	257,1±34,7	163,0±30,1	<0,001
LDL-Kol (mg/dL)	112,5±19,9	102,4±21,6	<0,001	168,3±21,1	121,7±18,4	<0,001
HDL-Kol (mg/dL)	35,1 (31-45)	33,5 (26-40)	0,017	38,5 (34,1-49,7)	40 (32,2-48)	0,167
VLDL (mg/dL)	46 (36-60)	36 (27-43)	0,034	34 (24-49,3)	30,5 (21,2-44,8)	0,227
TG (mg/dL)	226 (174-296)	178 (135-213)	0,036	171 (113-251,2)	160 (111,2-228)	0,488
ALP (U/L)	313,5 (194,7498)	264 (184-299,7)	0,114	270 (251,5-488,5)	249 (179-305)	0,201
Ca^{++} (mg/dL)	9,1 (8,6-9,6)	9 (8,8-9,5)	0,695	9,4 (8,5-9,9)	9,5 (8,6-10,1)	0,154
P (mg/dL)	4,8 (3,5-5,7)	4,2 (3,4-5,2)	0,211	4,3 (3,6-5,8)	4,4 (3,4-4,9)	0,604
CA-125 (IU/mL)	24,2 (9,2-32,8)	16,3 (11,5-25,3)	0,279	16,5 (8,3-26,7)	42,5 (8,65-60,0)	<0,001
CRP (mgr/L)	20,5 (20-25)	22,5 (6,1-25)	0,238	20 (12-30)	8,9 (3,1-25)	<0,001
IL-6 (pg/mL)	44,5 (19,4-100,3)	54,4 (22,4-153,2)	0,147	46,7 (10,3-85,5)	15,3 (3-126)	<0,001

*p: Tedavi öncesi grup 1 (atorvastatin tedavisi alan grup) ile tedavi almayan grup 2 (kontrol grubu) karşılaştırılması

#p: Tedavi sonrası 6, ayda grup 1 (atorvastatin tedavisi alan grup) ile tedavi almayan grup 2 (kontrol grubu) karşılaştırılması

kaynaklanıyor olabilir. Fluvastatin tedavisi hemodiyaliz (HD) hastalarında inflamasyonu farklı yollarla kullanarak hızla düzene sokar. Statinlerin antilipidemik etkilerinin yanısıra antiinflamatuar, immünmodulator ve antioksidan özellikleri de mevcuttur (13). Çalışmamızda atorvastatin tedavisinin antihiperlipidemik etkisinden bağımsız olarak, antiinflamatuar etkisinin inflamasyonu baskılayarak CA-125 üzerinde olumlu bir etkiye neden olduğu düşüncesini desteklemesi yönünden önem taşımaktadır.

Son zamanlardaki deneysel ve klinik kanıtlar statinlerin pleiotropik etkilerinin (endotelial fonksiyon, inflamasyon, pıhtılaşma ve plak stabilizasyonu) olduğunu desteklemektedir (14). Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanısıra immünmodulator, antiproliferatif ve antitromboz etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (15-16). Sugiyama ve ark. (17), hiperlipidemik hastalarda düşük doz atorvastatin tedavisinin özellikle, inflamasyon, oksidatif stres ve LDL-kolesterol düzeyinin iyileştirilmesi gibi birçok yararlı etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Muhtemel bu durum atorvastatinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak pleiotropik etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız çalışmada, LDL-kolesterol ile CRP arasında bir korelasyon saptanmadı. Jialal ve ark. (18), statinlerin koroner arter hastalarının tedavisinde hs-CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüş olup, keşfedilmeyi bekleyen potansiyel mekanizmanın olduğu kanısına varılmıştır. Ancak IL-6 düzeyleri üzerine hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür. Yaptığımız çalışmada atorvastatin tedavisi alan grupta CA-125 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülürken, CRP ve IL-6 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptadık. Ancak aralarında bir ilişki bulamadık. Muhtemelen bu durum, CA-125 sadece mezotel hücreleri tarafından sentezlenmekteyken, IL-6'nın birçok hücre tipleri tarafından üretiliyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. (19).

Sonuç olarak doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak peritondaki mezotel hücreleri çok önemli rol oynamaktadır. PD sırasında, sürekli mezotel hücrelerinde yaralanma meydana gelmekte ve bu yaralanma peritonit atakları sırasında şiddetlenmektedir. Hasarlanmayı takiben mezotel hücrelerin komplet kaybı veya yetmezliği süreci sonucu son evre skleroza ilerleme görülür (20, 21).

SONUÇ

Kronik renal yetmezlik anormal endotelial vasküler reaktivitenin eşlik ettiği inflamatuvar bir durum olarak bilinmektedir. Diyaliz tedavileri de mevcut inflamasyonu daha da artırır. HD hastalarında bakılan inflamasyon belirteçlerinden TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Antihiperlipidemik tedavi ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar proinflamatuar durumun periton diyalizine göre daha yüksek olduğu bilinen hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır. Bu nedenle periton diyalizi hastalarında statinlerin antiinflamatuar etkileri bilinmemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma statin tedavisinin IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar sitokinleri baskılaması ile atorvastatinin antiinflamatuar etkisini desteklemesi açısından önem taşımaktadır. Statin kullanımının inflamasyonu baskılaması ile diyalizat CA-125 düzeyi üzerine olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir. İnflamasyon ve yüksek glikoz içerikli diyalizat kullanımının mezotel hücre kitlesinde apoptozise neden olarak mezotel hücre kitlesini azaltması dolayısıyla bu hücrelerden salınan CA-125 düzeyinin azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Ancak bu hastalarda uzun dönem periton diyalizi yeterliliği üzerine ne yönde bir katkı sağlayacağı konusunda daha geniş serilerde ve daha uzun süreli çalışmalarda araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506
2. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI: What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207-2217
3. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJE, Betjes MG, Koomen GC, Beelen RH, Krediet RT: Cancer antigen 125: A bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 64-69
4. Koomen GC, Betjes MG, Zemel D, Krediet RT, Hoek FJ: Cancer antigen 125 is locally produced in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14 (2): 132-136
5. Krediet RT: Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 560-567
6. Di Paolo N, Sacchi G: Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int* 2000; 20 (Suppl 3): 5-96
7. Topley N, Jörres A, Luttmann W, Petersen MM, Lang MJ, Thierach KH, Müller C, Coles GA, Davies M, Williams JD: Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: Induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney Int* 1993; 43: 226-233
8. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JA, Serrano CV Jr: Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2004; 177(1): 161-166
9. Afzali B, Goldsmith DJ: Beneficial effects of statins on the kidney. *J Clin Pathol* 2004; 57(7): 673-674
10. Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT: Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: A cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004; 24: 562-570

11. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454
12. Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A: Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 2001; 59: 348-357
13. Tspiranlis G, Boufidou F, Manganas S, Chantzis K, Bleta A, Stamatelou K, Psimenou E, Nicolaou C: Treatment with fluvastatin rapidly modulates, via different pathways and in dependence on the baseline level, inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2004; 22(6): 518-524
14. Mori S, Saito Y: Pleiotropic effects of statins. *Nippon Rinsho* 2002; 60: 875-881
15. Farmer JA: Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 208-217
16. Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-1719
17. Sugiyama M, Ohashi M, Takase H, Sato K, Ueda R, Dohi Y: Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart Vessels* 2005; 20:133-136
18. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S: Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935
19. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O: Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 53-63
20. Topley N, Williams JD: The role of the peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl 48): 71-78
21. Topley N, Liberek T, Davenport A, Li FK, Fear H, Williams JD: Activation of inflammation and leukocyte recruitment into the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1996; 50 (Suppl 56): 17-21