

# SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ ve rHuEPO KULLANIMININ PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

## PLAZMA HOMOCYSTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH AND STAGE RENAL DISEASE AND RELATIONSHIP BETWEEN HOMOCYSTEIN LEVELS AND rHuEPO TREATMENT

Aydan Yüksel\*\*\*, Cüneyt Yüksel\*, Başol Canbakan\*, H.Veli Atalay\*\*, M.Deniz Aylı

\*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, \*\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,  
\*\*\*Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Merkezi

### ÖZET

Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu ilişki, pek çok hastalık gibi KBY için de geçerlidir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları diyaliz öncesi dönemde, diyaliz, CAPD, tedavisi altındayken veya renal transplantasyon uygulanmışken hiperhomosisteinemi açısından risk altındadır.

Hiperhomosisteinemi patogeneğinde yer alan mekanizmalar, KBY hastalarına sıkça uygulanan rhuEPO tedavisi ile gelişen sekonder etkilere benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda, farklı iki renal yetmezlik grubunda homosistein düzeylerini ve rhuEPO tedavisinin homosistein düzeylerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma, rhuEPO tedavisi almayan diyaliz öncesi ve henüz diyalize başlanmamış 20 hasta (Grup I) ile rhuEPO tedavisi verilen, düzenli hemodiyaliz programında olan 20 hastada (Grup II) gerçekleştirildi. Diabetes mellitusu olan ve son üç ay içinde kan transfüzyonu yapılan, homosistein ve EPO düzeylerini etkileyebilecek ek hastalık veya ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm gruplardaki hastalardan açken, hemoglobin, vitamin B<sub>12</sub>, folik asit, kreatinin, albümin, homosistein düzeyleri çalışılmak üzere kan alındı. Hemodiyalize giriş süreleri ve sigara kullanımları sorgulandı.

Hiperhomosisteinemi, Grup I hastalarında %75, Grup II hastalarında %70 olarak tespit edildi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi. Homosistein düzeyleri ile folik asit, vit B<sub>12</sub>, kreatinin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Bu sonuç literatürle uyumsuz bulundu. Ancak, homosistein düzeyi, literatürle uyumlu olarak albümin ile pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca homosistein düzeyi literatürde belirtildiği gibi KBY etyolojisinden ve hemodiyalize giriş süresinden etkilenmiyordu. Son olarak da, homosistein düzeyi üzerinde rhuEPO kullanımının herhangi bir etkisini tespit etmedik. Bu sonuç literatürle uyumludur. Ancak bu konuda daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hiperhomosisteinemi, diyaliz öncesi dönemde başlamak üzere, not demonstrate any effect of rhuEPO treatment on homosistein levels. This finding is in accordance with the literature. However, Hyperhomocysteinemia is a risk factor that could lead to important mortality and morbidity in all CRD patients starting from the pre-HD period. Quitting smoking, control of blood pressure, use of cheap and easily available folic acid and vitamin B preparations can be helpful especially when they are started in the early period.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik böbrek yetmezliği, eritropoietin tedavisi, plazma homosistein düzeyi

### SUMMARY

Hyperhomocysteinemia is accepted as an independent risk factor in the progression of atherosclerosis. This relationship is valid in end stage renal disease (ESRD) as it is valid in other medical conditions. Patients with chronic renal disease (CRD) carry the risk of hyperhomocysteinemia before the hemodialysis (HD) treatment, during the HD treatment, when they are under CAPD treatment or after the renal transplantation.

The mechanisms involved in the pathogenesis of hyperhomocysteinemia seem to be similar with the secondary effects of rhuEPO treatment, which is frequently administered to CRD patients. In our study, we aimed to compare the homosistein levels and the effects of rhuEPO treatment on these levels in two different groups of patients with renal insufficiency.

The study consisted of 2 groups; Group I consisted of 20 patients who did not take rhuEPO treatment, who never underwent HD treatment or in whom the HD treatment was recently started. Group II consisted of 20 patients who were under rhuEPO treatment and were included in a regular HD program.

The exclusion criteria were; patients with Diabetes mellitus, patients who had blood transfusion in the last 3 months, patients who had additional diseases and/or who were under some medications that could affect the homosistein and EPO levels. Venous plasma sampling was performed to all patients during fasting in order to study their hemoglobin, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, creatinine, albumin, and homosistein levels. All patients were asked about their HD treatment periods and smoking states.

The hyperhomocysteinemia rate is found to be 75% in Group I and 70% in Group II. This finding is in accordance with the literature. No relationship could be demonstrated in between the homosistein levels and the folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and creatinine levels. This finding is not in accordance with the literature. However, the homosistein levels are positively correlated with the albumin levels as in accordance with the literature. On the other hand, the homosistein levels were independent from the CRD etiology and the length of the HD treatment and this also is in accordance with the literature. Our other finding is that, we could

Hyperhomocysteinemia is a risk factor that could lead to important mortality and morbidity in all CRD patients starting from the pre-HD period. Quitting smoking, control of blood pressure, use of cheap and easily available folic acid and vitamin B preparations can be helpful especially when they are started in the early period.

**Key Words:** Chronic renal failure, erythropoietin treatment, plasma homocysteinemia level

## GİRİŞ

Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu ilişki, pekçok hastalık gibi kronik böbrek yetmezliği (KBY) için de geçerlidir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları diyaliz öncesi dönemde, diyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi altındayken veya renal transplantasyon uygulanmışken hiperhomosisteinemi açısından risk altındadır (1, 2, 3, 4).

Hiperhomosisteinemi patogenezinde yer alan mekanizmalar, KBY hastalarına sıkça uygulanan rekombinant insan eritropoietini (rhuEPO) tedavisi ile gelişen sekonder etkilere benzerlik göstermektedir (4, 5, 6, 7). Bizim çalışmamızda, farklı iki renal yetmezlik grubunda homosistein düzeylerini ve rhuEPO tedavisinin homosistein düzeylerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Nisan 2000-Eylül 2000 tarihleri arasında yapılan bu çalışmaya 20'şer hastadan oluşan iki grup alındı. Grup I, hemoglobün değerleri 10 gr/dl altında olan ve anemi tedavisi için rhuEPO almayan 8 kadın, 12 erkek KBY hastasından oluşturuldu. Bu hastaların yaş ortalaması 42.7 + 17.8 yıl, hemodiyalize giriş süreleri çalışmaya alındıklarında 1.65 + 4.4 hafta olarak tespit edildi. Grup II ise haftada 3 gün düzenli hemodiyalize giren ve her hemodiyaliz seansı sonrasında 50 U/kg rhuEPO tedavisi ile hedeflenen hemoglobün (10 gr/dl) değerine ulaşmış hastalardan oluşturuldu. Bu hastaların 14' ü kadın 6' sı erkek, yaş ortalaması 51.7 + 11.4 yıl, hemodiyalize giriş süresi ortalama 312 + 207.8 hafta idi.

Tüm hastalardan hemoglobün (Hb), vit.B<sub>12</sub> (pg/mi), folik asit (ng/ml) düzeylerini içeren hematolojik tetkikler, kreatinin, albümin düzeylerini içeren biyokimyasal tetkikler ve plazma homosistein düzeyleri çalışıldı. Tüm örnekler, hastalardan bir gecelik açlığı takiben alındı. Hemodiyalize giren hastalardan örnek alımı hemodiyaliz seansı öncesinde yapıldı.

Total plazma homosistein düzeyleri HPLC (High-pressure liquid chromatography) tekniği ile çalışıldı. Vitamin B<sub>12</sub>, folik asit düzeyleri ZOHOL cihazı ile, cihaza ait immunoassay kiti kullanılarak ölçüldü. Normal düzeyler plazma total homosisteini için 0-15 mmol/L, serum folik asiti için 3-16 ng/ml, vitB<sub>12</sub> için 100-700 pg/ml aralığında idi.

İki gruptaki hastalar, yaş, cinsiyet, KBY etyolojileri, hemodiyalize giriş süreleri ve folik asit, albumin, kreatinin, vit.B<sup>12</sup>, homosistein düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel test yöntemleri olarak Pearson Chi kare testi, Mann - Whitney u testi ve Pearson

korelasyon analizi uygulandı, (p<0.05 çıkması anlamlı olarak kabul edildi).

## BULGULAR

Grup I' e alınan 20 hastanın 8' i kadın, 12' si erkek, Grup H'ye alınan 20 hastanın 14' ü kadın, 6'sı erkek idi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.057).

Hemodiyalize giriş süresi Grup I için 1.7 + 4.4 hafta, Grup II için 312.0 + 207.8 hafta idi (p=0.001). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tüm hastalarda, KBY etyolojilerine göre ayrılmış gruplar arasında, karşılaştırılmalı olarak homosistein düzeyleri üzerine etyolojik hastalığın anlamlı etkisi tespit edilemedi (p>0.005).

Pearson korelasyon analizinde tüm gruplarda hemodiyalize giriş süresi ile albumin arasında pozitif korelasyon (r=+0.5, p=0.002), homosistein ile albumin arasında pozitif korelasyon (r=+0.4, p=0.021) tespit edilirken, homosistein ile kreatinin, folik asit, vit B<sub>12</sub> düzeyleri arasında korelasyon tespit edilemedi (p>0.05).

Normal homosistein düzeyleri 0-15 mmol/L olarak alındığında Grup I'de 5 hastanın homosistein değerleri normal iken, 15 hasta hiperhomosisteinematik olarak tespit edildi (%75), Grup II'de ise 6 hasta normal değerler taşıırken, 14 hasta hiperhomosisteinematik idi (%70). İki grup arasında hiperhomosisteinemi yönünden anlamlı fark tespit edilemedi (p=0.723).

Grup I ve II hastalarında çalışılan parametrelerin ortalama değerleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1- Grup I ve II Hastalarında Çalışılan Parametrelerin Ortalama Değerleri

	GRUP I	GRUPII	P
Kreatinin (mg/dl)	10.6 + 3.8	7.7+1.7	0.004
Albumin (gr/dl)	3.3 + 0.8	4.6 + 0.4	0.001
Folik Asit (ng/ml)	10.7 + 5.6	13.9 + 5.0	0.051
<b>VttB,2 (pg/ml)</b>	585.0+528.3	577.4 + 270.6	0.304
Homosistein µmol/l)	20.4 + <b>9.1</b>	22.6+14.6	0.892

## TARTIŞMA

Mekanizma tam olarak bilinmese de kabul edilen, hiperhomosisteineminin aterosklerotik komplikasyonların gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğudur ve bu görüş KBY için de geçerlidir (4, 8, 9). Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %

75-100' ünde plazma homosistein düzeyleri yüksektir. Bu hastaların belirlenen plazma homosistein konsantrasyonları (20-40 mmol/L) civarındadır. Ancak halen hiperhomosistinemi sebepleri tam olarak bilinmemektedir (10, 11). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturan kardiyovasküler, serebrovasküler olay, periferik damar hastalığı ve hemodiyalize giren hastalarda vasküler ulaşım yolunun trombozunda hiperhomosisteineminin oynadığı rol ve tedavisi pek çok çalışmada araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda, Grup I' deki hastaların plazma homosistein düzeyleri ortalama  $20.4 \pm 9.1$  mmol/l olarak tespit edildi (6.4-40.0 mmol/l). Plazma homosistein düzeyleri (0-15 mmol/l) aralığında normal olarak alındığında bu hastaların 15'inde (%75) hiperhomosisteinemi değerler bulunurken, Kang ve arkadaşları (1) tarafından belirtilen sınıflandırmaya göre; 12 hastamızda (%60) hafif, 3 hastamızda ise (%15) orta derecede hiperhomosisteinemi tespit edildi. Bizim homosistein düzeylerimiz bazı çalışmalarla uyumlu iken, bazı çalışmalardaki değerlerden daha düşüktür (7, 10, 12). Hasta sayımızın az olması bunun bir nedeni olabilir; ancak hastalarımızın %75' inde hiperhomosisteineminin saptanması literatürle uyumlu bulundu (11, 13).

Grup IF deki hastalardan elde edilen plazma homosistein düzeyleri ortalama  $22.6 \pm 14.6$  mmol/l (9.5-72.7 mmol/l) olarak tespit edildi. Bu gruptaki hastaların 14' ünde (%70) hiperhomosisteinemi ve bu olguların 10' unda (%50) hafif, 4' ünde (%20) orta derecede hiperhomosisteinemi saptandı. Bu sonuçlar, literatürle uyumlu bulunmuştur (7, 8, 11, 12, 13).

Plazma homosistein konsantrasyonunun belirleyicileri folat, vit B<sub>12</sub>, pridoksal 5' fosfat (vit B<sub>6</sub>), albumin, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızıdır (2, 13, 14). Bizim çalışmamızda iki grupta, plazma total homosistein düzeyleri ile yaş, cinsiyet, KBY etyolojisi, hemodiyalize giriş süresi, vit B<sub>12</sub>, folik asit düzeyleri, serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilemezken, plazma total homosistein düzeyleri ile serum albümin değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p= 0.021). Bu ilişki, homosistein metabolizması ile bağlantılı olup, plazma total homosisteininin %70-80' inin öncelikle albümine olmak üzere proteine bağlı olarak taşınması ile ilgilidir ve literatürle uyumludur (1, 13, 15). Ayrıca albümin hemodiyalizde geçen süreyle birlikte artış göstermektedir. Bu sonuç, düzenli hemodiyaliz programındaki hastaların diyetlerinin protein açısından daha zengin ve gıda alımlarının daha iyi olması ile açıklanabilir.

Destek tedavisi almayan her iki gruba vit B12, folik asit düzeyleri açısından bakıldığında normal ve

normalin üzerinde serum konsantrasyonları göze çarpmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde beklenen vitamin eksikliği ile uyumlu olmayan bu sonuç Dennis ve Robinson tarafından yapılan çalışmalarda kontrol grubuna benzer olarak KBY popülasyonunda %2 oranında vit B<sup>^</sup> ve folik asit eksikliği tespit edilmiş olması ve KBY hastalarında hiperhomosisteineminin mutlaka folik asit, pridoksal fosfat veya vit B<sub>12</sub> eksikliği ile birlikte bulunmaması gerektiği bilgisi ile uyumludur. Bu çalışmada, hiperhomosisteineminin normal veya artmış vitamin düzeylerine rağmen mevcut olması, vitamene bağlı metabolik yolların işleyişlerinin bozulmuş olmasına bağlanmıştır. Pekçok çalışmada KBY' de normal plazma folik asit konsantrasyonuna rağmen, folik asit desteği ile plazma total homosistein düzeylerinin düşürülmesi, relatif intraselüler vitamin eksikliği olasılığını artırmıştır. Bu folatın metabolik olarak uygun forma dönüşümünde bozuklukla ilgili olabilir (2).

Rekombinant insan eritropoietini kronik diyaliz hastalarında yaygın kullanılır. Ancak, uzun dönem etkisi özellikle kardiyovasküler hastalık insidansı üzerindeki etki tam belli değildir (16). Yapılan çalışmalarda rhuEPO kullanımına bağlı kardiyovasküler hastalıklar rapor edilmiştir (16, 17, 18, 21). Buna ters olarak, Macdoughal ve arkadaşları rhuEPO' nun yararlarının trombotik komplikasyonlarından daha ağır bastığını rapor etmiştir. Rekombinant insan eritropoietini, transfüzyon ve demir yükleme risklerini azaltır, diyalizdeki hastanın yaşam kalitesini artırır, anemi semptomlarını azaltır, beyin fonksiyonlarında olumlu değişikliklere neden olur. (16)

Eritropoietin kullanımının homosistein düzeyleri üzerinde etkisi olup olmadığını tespit etmeyi amaçladığımız bu çalışmada, yaş ortalaması ve cinsiyet yönünden benzer iki grup arasında, plazma total homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark tespit etmedik. Rekombinant insan eritropoietini kullanımı Grup II hastalarına Grup I' den farklı olarak ek bir homosistein artırıcı etki getirmemiştir. Bu sonuç, hiperhomosisteineminin son dönem böbrek yetmezliğinde hemodiyalize giriş süresinden bağımsız olarak artan sıklıkta görüldüğü bilgisi ile uyumlu idi (11,13,15,19).

2000 yılında Korzets ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada rhuEPO kullanımı, folik asit eksikliği ve hiperhomosisteinemi arasında ilişki olup olmadığı sorusu temel alınmıştır. Sağlıklı kontrol, rhuEPO almayan hemodiyaliz hastaları ve rhuEPO alan hemodiyaliz hastaları çalışmaya alınmış ve hemoglobin değerleri normal olan tüm gruplarda, sonuçlar şöyle açıklanmıştır; Hemodiyalize giren hastaların %80' inde folik asit düşük seviyede, tüm hemodiyaliz hastalarının

plazma homosistein seviyeleri normalin üzerinde, kontrol ve rhuEPO kullananlar arasında plazma total homosistein düzeyleri anlamlı derecede farklı, rhuEPO kullanan ve kullanmayan hastalar arasında plazma total homosistein düzeyleri farklı değildir (20).

Yukardaki çalışmada rhuEPO kullanan hemodiyaliz hastaları, bizim çalışmamızdaki Grup II' ye benzer özellik gösterirken, rhuEPO kullanmayan hemodiyaliz hastaları programlı hemodiyalizde olmaları nedeniyle Grup I' den farklıdır. Ancak hemodiyaliz süresinin plazma total homosistein düzeyi üzerine etkisi olmadığı dikkate alınacak olursa bu iki grup arasında fark olmaması bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonucun bu bilgiyi doğruladığını gösterir.

Sonuç olarak bu çalışmada, rhuEPO tedavisinin plazma total homosistein düzeyleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. Ancak bu konuda kesin sonuca geniş hasta gruplarının uzun dönemde prospektif olarak takip edilmesi ile varılacağı düşüncesindeyiz. Şu anda, elimizde olan bilgilerle KBY' de tespit edilen hiperhomosisteineminin mortalite ve morbiditede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu risk %30-50 civarında önlenbilmektedir. Bu şans (prediyaliz, diyaliz, renal transplantasyon, CAPD) tüm hasta gruplarında ucuz bir tedavi yöntemi olarak kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda 5 mg/gün folik asit içeren B vitamini tedavisini vermenin, ucuz, toksisitesi olmayan bir tedavi rejimi olduğu anlaşılmıştır. Bu tedavi hastaların hematolojik endikasyonuna, serum vitamin seviyelerine bakılmaksızın, özellikle tüketimin arttığı rhuEPO kullanan hastalara verilmelidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Welch GN., Loscalzo J.: Homocysteine and atherothrombosis. The N Eng J Med, 1998;338 (15):1042-1049.
- 2- Dennis WV., Robinson K.: Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. Kidney Int, 1997;50:11-17.
- 3- Tamura T., Bergman S., Morgan S.: Homocysteine, B Vitamins, and Vascular-Access Thrombosis in Patients Treated With Hemodialysis. Am J Kidney Dis, 1998;32(3):475-485
- 4- Perna A., Castaldo P., De Santa NG.:Homocysteine and Chronic Renal Failure. Miner Electrolyte Metab, 1999;25:279-285.
- 5- Davison AM., Cameron J. S.,Grinfeld J.,Kerr N.S., Ritz E.,Winearls GC: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 1998, 1749-2002.
- 6- Beutler E., Lichtman AM., Collier SB., Kipps J : Williams Hematology, pp: 456-462
- 7- Moustapha A, Naso A. Nahlawi M: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end stage renal disease. Circulation, 1998;20:138-141.
- 8- Moustapha A., Gupta A.: Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Int. 1999;55(4):1470-5.
- 9- Perna AF., Castaldo P, Ingrosso D; De Santo NG.: Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also powerful uremic toxin. J Nephrol, 1999; 12 (4):230-40.
- 10- Jungers P., Massy A.Z., Khoa T.N., Fumeron C, Labrunie M., Lacour B.: incidence and risk factor of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients:a prospective study. Nephrol Dial Transplant, 1997;12:2597-2602.
- 11- Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L.: High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. Kidney Int, 1996;49:147-152.
- 12- Manns BJ., Burgess ED., Hyndman ME.: Hyperhomocysteinemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end stage renal disease. Am J Kidney Dis. 1999;34(4):669-677.
- 13- Bostom G.A., Lathrop L.: Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int, 1997;52:10-20.
- 14- Suliaman M., Qureshi A. R.: Hyperhomocysteinemia, nutritional status and cardiovascular disease in hemodialysis patients. Kidney Int, 2000;57:1727-1735.
- 15- Bostom G.A.,Culleton F.B.:Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol, 1999;891-900.
- 16- Iseki K., Nishime K.: Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. Nephron, 1996;72:30-36.
- 17- Esbach JW, Egrie J: Correction of anemia of end stage renal disease with rhuEPO. N Eng -J Med , 1987;316:73-78.
- 18- Esbach JW, Adamson JW: Hematologic consequences of renal failure. The Kidney, 1991 ;2025-2026.
- 19- Hong S., Yang D., Chang S.: Plasma Homocystein, vit B<sub>6</sub>, Vit B<sub>12</sub> And folic Acid in End Stage Renal Disease during low dose Supplementation with folic acid. Am.J Nephrol, 1998;18:367-372.
- 20- Korzets A, Ori Y., Chagnac A., Weinstein T., Herman M., Zevin D., Malachi T.,Gafter U.:Erythropoietin; folic acid deficiency and hyperhomocysteinemia: is there a possible relationship in chronically hemodialyzed patients? Clinical Nephrology, 2000;53:48-54.
- 21- Raine AEG: Hypertension, blood viscosity,and cardiovascular morbidity in renal disease. Implications of erythropoietin therapy. Lancet ,1998; 16:1 (8577):97-100.