

# Hemodiyaliz Hastalarında Geleneksel ve Yeni Ateroskleroz Belirteçleri Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between Traditional and New Atherosclerosis Indicators in Hemodialysis Patients*

Enes Murat Atasoyu<sup>1</sup>, Suat Ünver<sup>1</sup>, Selim Nalbant<sup>2</sup>, T. Rıfki Evrenkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nefroloji Servisi, İstanbul

<sup>2</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul

### ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite sıklığı yüksektir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında geleneksel ve yeni tanımlanmış risk faktörleri ile karotis arter intima media kalınlığı (KA-İMK) ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin ve hemodiyaliz süresinin ateroskleroz gelişimine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya bir yıldan az süre HD tedavisi gören 25 hasta (22 erkek, 3 kadın, yaş [yıl] 47.84±18.32, HD süresi [ay] 8.68±3.1), beş yıldan fazla HD tedavisi gören 25 hasta (16 erkek, 9 kadın, yaş [yıl] 45.52±13.43, HD süresi [ay] 112.68±41.62) ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet uyumu olan 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu (6 erkek, 4 kadın, yaş [yıl] 46±5.83) alındı. Çalışma gruplarında serum kolesterol, trigliserid, homosistein, high sensitivity C-reactive protein (HSCR) düzeyleri, KA-İMK, karotis arter kalsifiye plak sayısı, ortalama arter basıncı (OAB) değerleri incelenmiştir.

Gerek KA-İMK (mm) ve gerekse HSCR (mg/dL) düzeyleri ≤1 yıl HD yapılan grupta (KA-İMK 0.62±0.14, HSCR 1.07±0.89) ≥5 yıl HD yapılan gruba (KA-İMK 0.71±0.12, HSCR 1.69±1.17) göre daha düşük bulundu (p=0.04 ve p=0.04). Serum homosistein (µmol/L) düzeyleri HD gruplarında (≤1 yıl HD yapılan grup için 16.6±8.5, ≥5 yıl HD yapılan grup için 18.7±10.1) kontrol grubuna (10.1±4.7) göre yüksek (p=0.01 ve p=0.001) olmakla birlikte iki diyaliz grubunun değerleri birbirinden farklı değildi (p>0.05). HD gruplarında HSCR'nin KA-İMK ve karotis arter kalsifiye plak sayısı ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü. Serum kolesterol, trigliserid düzeyleri, OAB değerlerine göre çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada ≤1 yıl ve ≥5 yıl süreyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda HSCR ile KA-İMK ve karotis arter kalsifiye plak sayısı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, hemodiyaliz süresinin ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceği ortaya kondu.

**Anahtar sözcükler:** hemodiyaliz, ateroskleroz, karotis arter intima media kalınlığı, HSCR

### ABSTRACT

Cardiovascular disease based mortality levels in hemodialysis (HD) patients are high. The objective in this study was to investigate the relationship among traditional and newly described risk factors and carotid artery intima media thickness (CA-IMT) values in HD patients, and the contribution of HD duration to atherosclerosis development.

Twenty-five patients (22 male, 3 female, age [years] 48.84±18.32, HD duration [months] 8.68±3.1) receiving HD treatment for less than 1 year, 25 patients (16 male, 9 female, age [years] 45.52±13.43, HD duration [months] 112.68±41.62) receiving HD for more than 5 years, and a control group (6 male, 4 female, age [years] 46±5.83) compatible with the patient group in terms of age and gender, were included in the study. Serum cholesterol, triglyceride, homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein (HSCR) levels, CA-IMT, carotid artery calcified plaque levels and mean arterial pressure (MAP) values were examined.

Both CA-IMT (mm) and HSCR (mg/dL) levels were determined to be lower in the ≤1 year HD group (CA-IMT 0.62±0.14, HSCR 1.07±0.89) than in the ≥5 year group (p = 0.04 and p = 0.04). Serum homocysteine (µmol/L) levels were higher in the HD groups (16.6±8.5 for the ≤1 year group, 18.7±10.1 for the ≤5 year group) than in the control group (10.1±4.7), although the values for the 2 dialysis groups were similar. A positive correlation was observed in the HD groups between HSCR and CA-IMT and carotid artery calcified plaque numbers. No significant difference in serum cholesterol, triglyceride or OAB levels was determined between the study groups.

In conclusion, this study revealed a strong correlation among HSCR and CA-IMT and carotid artery calcified plaque numbers in patients receiving HD treatment for ≤1 year and ≥5 years, and that HD duration may influence atherosclerosis development.

**Keywords:** hemodialysis, atherosclerosis, carotid artery intima media thickness, HSCR

2005;14 (1) 32-37

## Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında mortalitenin en önemli nedeni aterosklerotik vasküler komplikasyonlardır (1,2). Kronik böbrek hastalığında vasküler hasar gelişiminde klasik (Framingham) risk faktörleri (Örn. hipertansiyon, dislipidemi, sigara içilmesi, diabetes mellitus) ve kronik böbrek yetmezliğine özgü faktörler (Örn. anemi, sekonder hiperparatirodi) rol oynamaktadır. Ayrıca son yıllarda tanımlanmış olan homosistein (hst), C-reactive protein (CRP), interlekin (IL)-6, fibrinojen, solubl intrasellüler adezyon molekülü (sICAM)-1, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) gibi potansiyel risk faktörlerinin de SDBY hastalarında görülen akselere ateroskleroz gelişimine katkı sağladıklarını bildiren yayınlar vardır (3,4,5). SDBY hastalarında bu faktörler tarafından değişik mekanizmalarla oluşturulmuş olan aterosklerozun belirlenerek koruyucu önlemlerin alınması hasta sağlığını için önemlidir.

Karotis arterde meydana gelen aterosklerotik değişiklikler tüm vücuttaki aterosklerozu yansıtmakta olup, genel popülasyonda ve SDBY'li hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olarak kabul edilmektedir (6,7). Bu nedenle, günümüzde ultrasonografik olarak karotis arterde intima-media kalınlığının (KA-İMK) ölçülmesi sistemik ve koroner aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (8). Ayrıca KA-İMK ölçüm değerlerinin, SDBY hastalarında ateroskleroz gelişiminde rol oynayan CRP, ADMA ve homosistein gibi risk faktörleri ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,9).

Hemodiyaliz (HD) hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite sıklığı yüksek olmakla birlikte, HD işleminin ve sürecinin aterosklerozu artırarak buna katkı sağlayıp sağlamadığı konusu açık değildir.

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında geleneksel ve yeni tanımlanmış risk faktörleri ile KA-İMK ölçüm değerleri arasındaki ilişkinin ve hemodiyaliz süresinin ateroskleroz gelişimine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya bir yıldan az süre HD tedavisi gören 25 hasta (22 erkek, 3 kadın, yaş [yıl] 47.84±18.32, HD süresi [ay] 8.68±3.1), beş yıldan fazla HD tedavisi gören 25 hasta (16 erkek, 9 kadın, yaş [yıl]

45.52±13.43, HD süresi [ay] 112.68±41.62) ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet uyumu olan 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu (6 erkek, 4 kadın, yaş [yıl] 46±5.83) alındı.

Diyabetik nefropatili, akut infeksiyon bulguları olan, maligniteli, son altı hafta içinde akut koroner sendrom geçirmiş, dekompanse karaciğer hastalığı olan, New York Kalp Birliği (New York Heart Association=NYHA) sınıflamasına göre sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan, son bir ay içinde cerrahi girişim, yanık veya ağır travma geçirmiş hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar polisulfon diyalizer (Fresenius F6, Almanya) kullanılarak haftada üç gün, dört saat standart bikarbonat hemodiyaliz tedavisi görmekteydiler.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri diyaliz öncesi 5'er dak ara ile yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak belirlendi. Ortalama arter basıncı (OAB) hesaplaması için OAB=diyastolik kan basıncı+(sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı)/3 formülü kullanıldı.

## Laboratuvar İnceleme

Laboratuvar inceleme için gerekli venöz kan örneği 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-08.30 arası hemodiyalizden önce alındı. Kan örnekleri 5000 devir/dak'da 10 dak süreyle santrifüj edilerek serumları ayrılarak ölçüm gününe kadar -70°C'de saklandı. Homosistein düzeyleri Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) yöntemiyle ve HSCRIP düzeyleri ise nefelometrik yöntemle (Dade Behring N hs-CRP, Almanya) çalışıldı. Ayrıca serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri otoanalizör cihazında (Olympus AU 800) ölçüldü.

## KA-İMK ve Karotis Arter Kalsifiye Plak Sayısı Ölçümü

Karotis arter B-mode ultrasonografisi için 7.5-MHz yüksek rezolüsyonlu lineer transducer ile renkli Doppler ultrasonografi cihazı (Esaote Biomedica AU5) kullanıldı. Ultrasonografi hastanın klinik ve laboratuvar bilgilerinden habersiz radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. KA-İMK her iki ana karotis arter bifurkasyonunun 0.5 cm, 1.0 cm altından yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak bulundu. İMK intimanın lümenine komşu kenarı ile medianın adventisyaya komşu kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Bifurkasyonun 2.0 cm

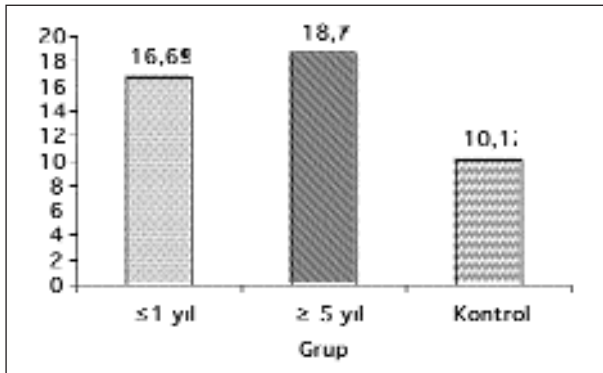
Özellik	≤1 yıl grubu (n: 25)	≥5 yıl grubu (n: 25)	Kontrol grubu (n: 10)
Yaş (yıl)	47.8±18.3	45.5±13.4	46.5±5.8
Hemodiyaliz süresi (ay)	8.6±3.1	112.6±41.6	-
Erkek (n)	22	9	6
Kadın (n)	3	16	4
Serum homosistein (µmol/L)	16.6±8.5	18.7±10.1	10.1±4.7
HSCRP (mg/dL)	1.07±0.89	1.69±1.17	0.29±0.46
KA-İMK (mm)	0.62±0.14	0.17±0.12	0.6±0.09
Plak sayısı (n)	1.04±1.3	2.08±2.7	0.3±0.67
Serum kolesterol (mg/dL)	181.5±34.5	166.5±34.4	195.5±44.3
Serum trigliserid (mg/dL)	164±85	151±85.9	117.5±52.5

alt ve üst kısmında yapılan ultrasonografik incelemelerde parlak beyaz eko oluşturan yapılar kalsifiye plak olarak değerlendirildi.

### Sonuçlar

Hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo I'de görülmektedir.

Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, serum kolesterol, trigliserid düzeyleri açısından fark yoktu. Serum homosistein düzeyi diyaliz tedavisi alan gruplar arasında farklı değilken ( $p=0.54$ ), kontrol grubuna göre her iki diyaliz grubunun değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ( $\leq 1$  yıl grubu için  $p=0.01$ ,  $\geq 5$  yıl grubu için  $p=0.0001$ ) (Şekil 1).

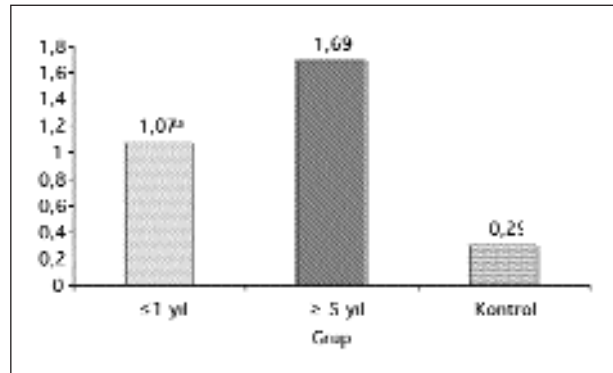


**Şekil 1.** Grupların ortalama serum homosistein düzeyleri  
<sup>a</sup> $p=0.01$  kontrol grubu ile karşılaştırma  
<sup>b</sup> $p=0.0001$  kontrol grubu ile karşılaştırma

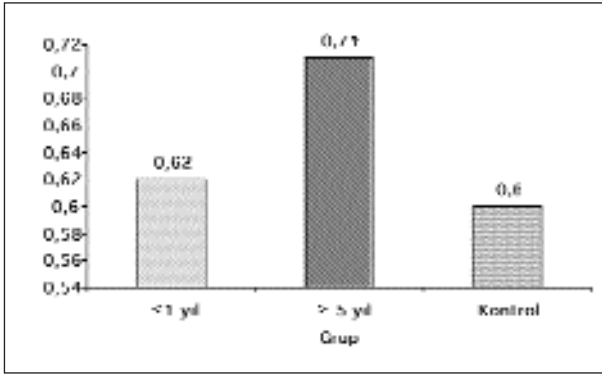
Kontrol grubunun HSCRP düzeyi gerek  $\leq 1$  yıl grubu ( $p=0.0001$ ), gerekse  $\geq 5$  yıl grubu ( $p=0.0001$ ) düzeylerinden anlamlı düşük saptandı. Yine  $\leq 1$  yıl grubunun HSCRP düzeyi  $\geq 5$  yıl grubundan daha düşük bulundu ( $p=0.04$ ) (Şekil 2).

KA-İMK değerlendirildiğinde,  $\leq 1$  yıl grubunun değerleri  $\geq 5$  yıl grubundan daha düşük iken ( $p=0.04$ ), kontrol grubundan farksız ( $p=0.78$ ) bulundu (Şekil 3).

Korelasyon analizi yapıldığında HSCRP düzeyinin yaş ( $\leq 1$  yıl grubu için  $r=0.72$ ,  $p=0.001$  ve  $\geq 5$  yıl grubu için  $r=0.68$ ,  $p=0.001$ ), KA-İMK ( $\leq 1$  yıl grubu için  $r=0.74$ ,  $p=0.001$  ve  $\geq 5$  yıl grubu için  $r=0.83$ ,  $p=0.001$ ) ve kalsifiye plak sayısı ( $\leq 1$  yıl grubu için  $r=0.50$ ,  $p=0.01$  ve  $\geq 5$  yıl grubu için



**Şekil 2.** Grupların serum HSCRP düzey ortalamaları  
<sup>a</sup> $p=0.0001$  kontrol grubu ile karşılaştırma  
<sup>b</sup> $p=0.04$   $\geq 5$  yıl HD grubu ile karşılaştırma



**Şekil 3.** Grupların ortalama KA-İMK değerleri  
<sup>a</sup>p=0.04 ≥5 yıl HD grubu ile karşılaştırma  
<sup>b</sup>p=0.001 kontrol grubu ile karşılaştırma

r=0.84, p=0.001) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Ayrıca hemodiyaliz gruplarında KA-İMK değeri, kalsifiye plak sayısı ile pozitif korelasyon gösteriyordu (≤1 yıl grubu için r=0.62, p=0.001 ve ≥5 yıl grubu için r=0.74, p=0.001). Her iki grupta da homosistein, total kolesterol, trigliserid düzeyleri, sigara içimi ve OAB'nin diğer parametrelerle korelasyonunun olmadığı görüldü.

### Tartışma

Aterosklerozun önemli bir göstergesi olan KA-İMK, kronik HD hastalarında kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir habercisidir (10). Bu çalışmada KA-İMK değerlerinin hemodiyaliz süresi ≥5 yıl olan grupta sağlıklı kontrol grubu ve ≤1 yıl grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca HSCRП düzeylerinin yaş, KA-İMK ve karotis arter kalsifiye plak sayısı ile pozitif korelasyonu bulunduğu görüldü.

KA-İMK artışının direkt olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Schulte-Altendorneburg ve arkadaşları genel durumu kötü olan hastalarda ultrasonografik olarak yaptıkları in vivo KA-İMK ölçüm değerlerinin postmortem elde edilen karotis arter örneğinde gross patoloji ve histolojik incelemede lümen çapı ve kesit alanı ölçüm sonuçları ile uyumlu olduğunu ve sonuçta ultrasonografik olarak KA-İMK ölçüm yönteminin güvenilir olduğunu göstermişlerdir (8). Chambless ve arkadaşları kardiyovasküler hastalık riskinin ortaya konulmasında KA-İMK ölçümünü noninvazif ve yararlı bir yöntem olarak bildirmişlerdir (12). Hemodiyaliz hasta popülasyonunda ultrasonografik olarak de-

ğerlendirilen karotis aterosklerozu ile çalışmalar sınırlı sayıdadır. Gale ve arkadaşları kreatinin klirensi ≤55 ml/dak olan yaşlı hastalarda karotis arterde stenoz görülme oranını kreatinin klirensi >72.7 ml/dak olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (13). Bu çalışmada, hemodiyaliz süresi ≥5 yıl olan grupta KA-İMK değerleri diğer diyaliz grubu ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulundu. Sakurabayashi ve arkadaşları (9) ile Burdick ve arkadaşları (14) KA-İMK değerlerinin hemodiyaliz süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişken, Kato ve arkadaşları (10) ile Kawagishi ve arkadaşları (15) böyle bir ilişki gösterememişlerdir. Karotis arterde aterosklerotik değişikliklerin diyaliz öncesi dönemde de var olduğu bilinmekle birlikte, bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre katabolik bir özelliğe sahip olan HD sürecinin de KA-İMK değerlerinde artışa, dolayısıyla ateroskleroz gelişimine katkı sağladığı değerlendirilebilir.

Çeşitli büyük çaplı prospektif epidemiyolojik çalışmalarda HSCRП plazma düzeylerinin gelecekte miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı gelişim riski için kuvvetli ve bağımsız bir haberci olduğu gösterilmiştir (16,17). CRP ölçümlerinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini yansıtmakta yetersiz olduğu ve bunun yerine HSCRП düzeyinin belirlenmesinin daha duyarlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (18). Ancak hemodiyaliz hastalarında HSCRП'nin ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisi hakkında pek bilgi yoktur. Bu çalışmada HSCRП düzeylerinin hemodiyaliz gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Şekil 2). Ayrıca KA-İMK, kalsifiye plak sayısı gibi ateroskleroz belirteçleri ve yaş ile HSCRП'nin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Buna karşın, HSCRП'nin diğer parametrelerle (homosistein, total kolesterol, trigliserid, diyaliz süresi, sigara içimi ve OAB) korelasyonu yoktu. Busch ve arkadaşları, iki yıllık bir takip süresini içeren çalışmalarında, kardiyovasküler olay görülme riskindeki artışın hemodiyaliz tedavisi ve yüksek CRP düzeyleri ile ilişkili olduğunu, yüksek homosistein düzeyleri ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (5). Kang ve arkadaşları, herhangi bir renal replasman tedavisi görmeyen tip 2 diyabetik hastalarda serum HSCRП düzeylerinin KA-İMK ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (19). Bizim çalışmamızda belirlenen HSCRП ve KA-İMK ilişkisi, HSCRП'nin de hemodiyaliz hastalarında aksele-



re aterosklerozun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Homosistein serbest tiollerin otooksidasyonu aracılığı ile superoksid yapımına yol açan prooksidan bir ajandır (5). Hemodiyaliz hastalarının %89'unda serum homosistein düzeyleri yüksek bulunmakta olup, hiperhomosisteinemi toplumun genelinde olduğu gibi, hemodiyaliz hastalarında da kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5,20,21,22). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda homosistein düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (23,24,25). Bizim çalışmamızda da diyaliz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum homosistein düzeyleri yüksek bulunmuş olmakla birlikte, diyaliz gruplarında homosistein düzeylerinin diğer KA-İMK ve HSCRП ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Serum homosistein düzeyi beslenme, günlük protein alımı, serum albümin düzeyi, folik asid ve B kompleks vitaminlerin kullanımına bağlı olarak değiştiği için bizim bulgularımıza göre homosistein ile ateroskleroz arasında bir ilişki olmadığını söylemek uygun değildir. Ancak son zamanlarda hiperhomosisteineminin aterosklerozun bir nedeni değil, sonucu olduğuna dair kanıtlar da elde edilmiştir (26).

Bu çalışmada, geleneksel risk faktörlerinden total kolesterol ve trigliserid düzeyi, sigara içimi, OAB'nin ateroskleroz belirteçleri olan KA-İMK, homosistein ve HSCRП düzeyleri ile herhangi bir ilişkisi olmadığı görüldü. Bu sonucun daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın önemli bir eksiği lipid profilinin alt gruplarının ve kalsiyum-fosfor dengesinin parametreler arasına alınmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada  $\leq 1$  yıl ve  $\geq 5$  yıl süreyle hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda daha önceki çalışmalarda ele alınmamış olan HSCRП ile KA-İMK ve karotis arter kalsifiye plak sayısı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, hemodiyaliz süresinin ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceği ortaya kondu. Bunun yanında serum homosistein düzeylerinin HSCRП, KA-İMK ve karotis arter kalsifiye plak sayısı ile korelasyonunun olmadığı görüldü.

### **Kaynaklar**

1. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32(suppl 5):S112-S119.

3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(suppl 85):S105-S110.

4. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dialysis* 2002;15:329-337.

5. Busch M, Franke S, Müller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, Niwa T, Stein G. Potential risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int* 2004;66:338-347.

6. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:490-496.

7. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 2):S76-S79.

8. Schulte-Altdorneburg G, Droste DW, Felszeghy S, et al. Accuracy of in vivo carotid B-mode ultrasound compared with pathological analysis. Intima-media thickening, lumen diameter, and cross-sectional area. *Stroke* 2001;32:1520-1524.

9. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y, et al. Association between homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 1999;63:692-696.

10. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1472-1479.

11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study collaborative research group. *N Eng J Med* 1999;340:14-22.

12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.

13. Gale RC, Ashurst H, Phillips JN, Moat SJ, Bonham JR, Martyn CN. Renal function, plasma homocysteine and carotid atherosclerosis in elderly people. *Atherosclerosis* 2001;154:141-146.

14. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone C, et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis: A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol* 1994;42:121-126.

15. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820-826.

16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2000;342:836-843.

17. Koenig W, Sund M, Froelich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984-1992. *Circulation* 1999;99:237-242.
18. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. *Circulation* 2001;1813-1818.
19. Kang ES, Kim HJ, Kim YM, Lee S, Cha BS, Lim SK, Kim HJ, Lee HC. Serum high sensitivity C-reactive protein is associated with intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66S:S115-S120.
20. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Divino Filho JC, Anderstam B, Heimbürger O, Lendholm B, Bergström J. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727-1735.
21. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993;43:S72-S77.
22. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, et al. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:121-125.
23. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Nadeau MR, Sutherland P, Chan J, Rozen R, Yoburn D, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Atherosclerosis* 1996;123:193-202.
24. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1947-1953.
25. 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 (pres article).
26. Brattsrom L, Wilcken Del. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Nutr* 2000;72:315-323.