

Hemodiyaliz Hastalarında Standart Heparin ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinin Lipid Profili ve C-Reaktif Protein Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

The Comparison of Effects of Standard Heparin and Low Molecular Weight Heparin on Lipid Profile and C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients

Orhan Kürşat Poyrazoğlu¹, Ayhan Doğan¹, Yusuf Özkan², Bilge Aygen¹, Ali İhsan Günel¹

¹Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Nefroloji BD, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Endokrinoloji BD, Elazığ

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastalarında lipid profilinde bozulma olduğu bilinmektedir. Bu durum kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörüdür. Düşük moleküler ağırlıklı heparinin (DMAH) HD hastalarında serum lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu ileri sürülmesine rağmen, bu konu halen tartışmalıdır. Ayrıca HD hastalarında kronik bir inflamasyon olduğu ve bunun da kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, DMAH'nin ve standart heparinin (SH) lipid profili üzerine ve inflamasyon parametrelerinden biri olan C-reaktif protein (CRP) üzerine olan etkileri, ileriye dönük, çapraz değişimli olarak karşılaştırıldı.

İleriye dönük, rasgele yöntemli, çapraz değişimli çalışma olarak tasarlanmış olan bu çalışmada, çalışma şartlarına uygun 30 kronik hemodiyaliz hastası alındı. Hastalar rasgele yöntemle 15'er kişilik iki gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara SH, grup II'deki hastalara ise DMAH (dalteparin) verildi. Hastalar 16 hafta boyunca takip edildi. Çalışmanın başlangıcında, sekizinci haftanın sonunda tedavi rejimi değiştirilmeden önce ve takip eden sekiz hafta sonra her iki gruptan diyalizden hemen önce kan örnekleri alınarak on altıncı hafta sonunda çalışma bitirildi. Lipid profili ile birlikte yüksek duyarlılıklı CRP ve albümin değerlendirildi.

Başlangıçta, tedavi rejimi değiştirilmeden hemen önce ve değiştirildikten sonra değerlendirilen lipid parametrelerinde ve serum albümin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken ($p>0.05$), değişim öncesi ve değişim sonrasında DMAH kullanılan olgularda CRP istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

HD hastalarında iki aylık süre içinde lipid profiline etki açısından SH ile DMAH arasında fark gözlenmedi. Ancak lipid profilindeki ve albümin seviyelerindeki değişimden bağımsız olarak kardiyovasküler morbiditeden ve belki de mortaliteden sorumlu olan inflamasyon, DMAH ile anlamlı olarak azalmıştır. Daha uzun dönemli çalışmaların yapılması gerekmele birlikte, lipid parametrelerinde değişim olmaksızın inflamasyonda gözlenen olumlu etkisini göz önünde bulundurduğumuzda, antikoagülasyonun zorunlu olduğu HD'de DMAH'lerin SH'ye oranla daha avantajlı olduğu ifade edilebilir.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, düşük moleküler ağırlıklı heparin, standart heparin, lipid, C-reaktif protein

ABSTRACT

Lipid disorder is a well-known problem in hemodialysis (HD) patients. This condition is an important risk factor for cardiovascular disease. Although a positive effect of low molecular weight heparin (LMWH) upon lipid profile has been proposed in HD patients, this consequence is still controversial. Furthermore, HD patients are exposed to chronic inflammation that is also known as a risk factor for cardiovascular disease. In this study, we compared the effect of LMWH and standard heparin (SH) on lipid profile and C-reactive protein that is one of the inflammation markers.

In this prospective, randomized, and cross-over study, 30 HD patients were enrolled in the study. They were randomly divided into two groups. SH was administered to group I and LMWH was administered to group II. Blood samples were drawn before HD sessions at the beginning, eight weeks before and after switching the therapy. The study was finished at the sixteenth week. Lipid profile, high sensitivity-CRP and albumin were determined.

Serum lipid parameters and serum albumin levels, which were determined at the beginning, before and after switching the therapy, were not significantly changed ($p>0.05$). However, CRP was significantly reduced in patients treated with LMWH before and after switching therapy ($p<0.05$).

Neither LMWH nor SH has an effect upon serum lipid and albumin levels. More than two months may be required to cause significant changes in lipid profile and serum albumin levels in HD patients. However, we demonstrated a decrease in the inflammation, which is responsible for the cardiovascular morbidity and mortality, independently from the serum lipid and albumin levels. Although long-term studies are warranted, our results indicate that LMWH should be preferred for anticoagulation in HD patients due to its beneficial effects upon inflammation.

Keywords: hemodialysis, low molecular weight heparin, standard heparin, lipid, C-reactive protein

2005;14 (2) 65-70

Yazma adresi: Doç. Dr. Ayhan Doğan

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi, Nefroloji BD, 23200, Elazığ; Tel: 0 (424) 233 35 55; Faks: 0 (424) 238 76 88; E-posta: adogukan@firat.edu.tr

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetersizliği ile seyreden olguların çoğunda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Aterosklerotik kalp hastalığı hemodiyaliz (HD) replasman tedavisi alan hastalarda, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir (1). Aterosklerotik kalp hastalığının oluşmasında diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra homosisteinemi ve inflamasyon gibi klasik olmayan risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Hemodiyaliz hastalarında, kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörleri arasında sayılan hiperlipideminin olduğu ve bu hastaların kronik inflamasyona maruz kaldığı bilinmektedir (2,3). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitede rol oynayan faktörler arasında yer alan aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu artık bilinmektedir (4). Son yıllarda inflamasyonun SDBY olan vakalardaki aterosklerozun gelişmesinde mühim bir rol üstlendiğine yönelik bulgular mevcuttur. Hatta, inflamasyonun endotelial fonksiyonlardaki hasar ile de ilişkili olduğu yönünde yayınlar da bulunmaktadır (5,6). Düşük moleküler ağırlıklı heparinin (DMAH) hemodiyaliz hastalarında serum lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu ileri sürülmesine rağmen bu konu halen tartışmalıdır (7-10). Bununla birlikte, HD hastalarında kullanım zorunluluğu olan bu iki antikoagülanın bu hastalardaki inflamasyon üzerine de etkileri net olarak bilinmemektedir. İleriye dönük, çapraz değişimli olarak tasarlanan bu çalışmada, DMAH ve SH'nin lipid profili ve inflamasyonun önemli bir belirteci olan C-reaktif protein ve albümin üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma yöntemi

İleriye dönük, rasgele yöntemli, çapraz değişimli (cross-over) çalışma olarak tasarlanmış olan bu çalışmaya; F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Diyaliz Ünitesi'nde takip edilmekte olan, çalışma şartlarına uygun 30 kronik hemodiyaliz hastası alındı. Hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Antiinflamatuvar ajan kullanan, kronik hepatit, infeksiyon ve malignite gibi hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadan önce hastalar ağırlıklı olarak DMAH kullanmakla birlikte SH de kullanmaktaydı ve bu durum dikkate

alınmadı. Hastalara SH dozu (sodyum heparin 5000 IU/mL) intravenöz bolus olarak (50 IU/kg vücut ağırlığına göre) diyaliz öncesi arteriyel hattan ekstrakorporeal kan akımına verilerek uygulandı ve saat başı 1000 IU idame dozu verildi. Doz ayarlaması protrombin zamanına göre yapıldı. DMAH ise (dalteparin, 100 mg/mL) 1 mg/kg dozunda arteriyel hattan diyalizden önce 3-4 dakikada bolus olarak uygulandı. Faktör Xa düzeyi değerlendirilemediği için diyaliz süresince tamamen klinik gözlemlere dayalı olarak doz ayarlaması ve takibi yapıldı. Hastalar rasgele 15'er kişilik iki gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara SH, grup II'deki hastalara ise DMAH verildi. Hastalar 16 hafta boyunca takip edildi. Sekiz hafta süreyle aynı tedaviyi alan hastaların tedavi protokolleri sekizinci haftanın sonunda birbirleri arasında değiştirilerek tedaviye sekiz hafta daha devam edildi. Çalışmanın başlangıcında, sekizinci haftanın sonunda tedavi rejimi değiştirilmeden önce ve takip eden sekiz hafta sonra her iki gruptan diyalizden hemen önce kan örnekleri alınarak on altıncı hafta sonunda çalışma sonlandırıldı. Biyokimyasal çalışma yöntemlerine uygun tarzda alınan kan örnekleri, çalışılacağı ana kadar çalışma yöntemlerinin şartlarına uygun olarak -80°C'de saklandı.

Laboratuvar analizi

Lipid profili (total kolesterol [T. Kol], yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL], düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL] ve trigliserid [TG]) ile birlikte yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ve albümin değerlendirildi. Hs-CRP ölçümü için nefelometri testi (Dade Behring, Marburg GmbH, Germany), BN 100 cihazında (Dade Behring, Liederbach, Germany) kullanıldı. hs-CRP normal değerleri 0-2 mg/L arasındaydı. Lipid profili ve albümin Olympus AU 600 otoanalizör kullanılarak tayin edildi.

İstatistik analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama değer \pm SD olarak gösterildi. Gruplarda; T. Kol, HDL, LDL, TG, albümin, hs-CRP değerlendirilmesinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Grup içinde değişimin değerlendirilmesi amacıyla Wilcoxon signed rank test kullanıldı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Tüm hastalarımız 16 haftalık çalışma süresini eksiksiz bir şekilde tamamladılar. Diyaliz tedavisi alan gruplar arasında; yaş, cinsiyet, diyaliz süresi,

Tablo I. Hastaların klinik özellikleri

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Yaş (yıl)	46.9±16.2	52.8±15.3
Cinsiyet (E/K)	7/8	9/6
Diyaliz süresi (ay)	45.5±32.7	42.3±31
Kan basıncı (mmHg)	102.6±24.9	117.3±21.2
Kt/V _{üre}	65.3±13.6	71.3±18.1
Primer böbrek hastalıkları	1.46±0.06	1.47±0.07
Glomerülo nefrit	5	5
İnterstisyel Nefropati	2	1
Hipertansif Nefropati	5	4
Diabetes Mellitus	1	2
Polikistik Böbrek	-	1
Diğerleri	2	2

Tablo II. Hastaların bazal laboratuvar değerleri

	Grup I	Grup II
T. Kol (mg/dL)	192.1±41.4	184.5±29.5
HDL (mg/dL)	34.7±4.7	36±3.2
LDL (mg/dL)	116.9±35.5	103.1±27.2
TG (mg/dL)	209.2±66.2	227.3±66.2
Albümin (g/dL)	3,96±0,4	4,26±0,3
hs-CRP (mg/L)	4.8±3.2	9±7.6

SDBY nedenleri, kan basıncı, Kt/V_{üre} açısından anlamlı bir fark yoktu (p<0.05). Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında her iki grup arasında lipid profili, albümin ve hs-CRP açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05; Tablo II). Ancak sekizinci ve on altıncı haftadaki değerlendirmelerde lipid profili ve albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, hs-CRP

grup I'de (SH alan grup) 4.8±3.2'den 5.4±3.8'e artış, grup II'de (DMAH alan grup) 9±7.6'dan 3.7±2.9'a azalma gösterdi. DMAH alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma (p <0.05) gözlenirken grup II'deki artış istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo III).

Çapraz değişim sonrası grup I'de ve grup II'de gene lipid parametrelerinde ve albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken grup I'de (SH'den DMAH'ye geçiş) hs-CRP değerleri 5.4±3.8'den 3.5±2.8'e istatistiksel olarak anlamlı azalma, grup II'de (DMAH'den SH'ye geçiş) 3.7±2.9'den 6.4±5.6'ya istatistiksel olarak anlamsız bir artış gösterdi (Tablo IV).

Tartışma

İleri dönem kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan olgularda ateroskleroza ikincil oluşan kardiyovasküler komplikasyonlar morbiditenin ve mortalitenin temel nedenidir (11). Aynı zamanda KBY

Tablo III. Sekizinci hafta sonundaki laboratuvar değerleri

	Grup I			Grup II		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
T. Kol (mg/dL)	192.1±41.4	191.8±43.4	>0.05	184.5±29.5	170.2±17.1	>0,05
HDL (mg/dL)	34.7±4.7	34.4±4.5	>0.05	36±3.2	35.3±2.8	>0,05
LDL (mg/dL)	116.9±35.5	120.3±43	>0.05	103.1±27.2	99.4±14.2	>0,05
TG (mg/dL)	209.2±66.2	185.9±38.8	>0.05	227.3±66.2	200.1±43.5	>0,05
Albümin (g/dL)	3,96±0,45	4,12±0,47	>0,05	4,26±0,39	4,02±0,32	>0,05
Hs CRP (mg/L)	4.8±3.2	5.4±3.8	>0.05	9±7.6	3.7±2.9	<0,05

Tablo IV. On altıncı hafta sonundaki laboratuvar değerleri (çapraz değişim sonrası)

	Grup I			Grup II		
	Önce	Sonra	P	Önce	Sonra	P
T. Kol (mg/dL)	191.8±43.4	194.9±44.8	>0.05	170.2±17.1	174±15.5	>0.05
HDL (mg/dL)	34.4±4.5	33.8±3.9	>0.05	35.3±2.8	35.1±2.9	>0.05
LDL (mg/dL)	120.3±43	126.9±40	>0.05	99.4±14.2	98.5±12.2	>0.05
TG (mg/dL)	185.9±38.8	174.2±33.4	>0.05	200.1±43.5	202±39.9	>0.05
Albümin (g/dL)	4,12±0,47	4,07±0,42	>0,05	4,02±0,32	4,08±0,36	>0,05
Hs CRP (mg/L)	5.4±3.8	3.5±2.8	<0.05	3.7±2.9	6.4±5.6	>0.05

olan olgularda lipoproteinlerde anormal bulgular sıklıkla gözlenmekte ve bu durum kardiyovasküler hastalık insidansında artışla ilişkilendirilmektedir. Genellikle, üremik hastalarda T. Kol, LDL kolesterol ve TG seviyeleri yüksek seyrederken, HDL kolesterol düzeyleri ise düşük seyretmektedir (12,13). Genel popülasyonda gözlenen lipid bozuklukları da, son yıllarda inflamatuvar bir hastalık olduğu ileri sürülen ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (14,15). DMAH'ler plazma proteinlerine, trombositlere ve endotelyuma daha az bağlanırlar. Bu durum da onların biyo-yararlanımını artırmakta ve komplikasyona yol açma oranlarını azaltmaktadır (16). Bununla beraber, DMAH'ler plazma lipaz aktivitesini SH kadar etkilemezler (17). Tüm bunlara karşın DMAH'lerin lipid parametreleri üzerine etkileri halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda olumlu etkileri (7,8,18) olduğu ifade edilirken bazılarında olmadığı (9,10) söylenmiştir.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen lipid parametrelerinde çapraz değişim öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken, DMAH alan grupta CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu yönde değişiklikler gözlemlendi. Bizim çalışmamız, lipid parametrelerindeki değişim yönünden değerlendirildiğinde, lipid profiline etkisinin olmadığını ifade eden çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Weimer ve arkadaşları, SH ve DMAH lipid parametreleri üzerine etkileri açısından yapmış oldukları çalışmada, dalteparinin olumlu etki ettiğini göstermişlerdir (7). Ancak bu çalışmada hem TG düzeyi >230 mg/dL üzerinde olan olgular çalışmaya alınmış, hem de hastalar 12 aylık bir dönemde sürekli aynı tedavi altında takip edilmiştir. Bu açıdan bakıldığında, bizim çalışmamızda lipid parametrelerindeki bu değişimin gözlenmemesi çalışmamızın süresinin hem iki ayla sınırlı kalmış olması hem de TG düzeyi

için bu çalışmada olduğu gibi bir eşik değer kabul etmemiş olmamıza bağlı olabilir.

Berström ve arkadaşları tarafından ilk defa ortaya konulan, HD hastalarında artmış CRP düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki zaman içerisinde birçok araştırmacı tarafından da yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (19). Gerek prediyaliz gerekse HD ve periton diyalizi replasman tedavisi alan hastalarda inflamatuvar cevabın artmış olduğu yönünde serolojik bulgular mevcuttur (20). İnflamasyon oluşturabilecek nedenlerin ekarte edildiği çalışmamızda da, her iki grupta CRP ölçümleri sonucunda kronik inflamasyon (mikroinflamasyon) saptandı (21). DMAH tedavisi alan grupta CRP düzeylerinde anlamlı ve olumlu bir değişim gözlenirken, bununla beraber SH tedavisi alan olgularda bu değişimin gözlenmemiştir. Bu durumda, SH'nin HD hastalarında artmış olan inflamatuvar cevabı olumlu veya olumsuz yönde etkilemediğini söyleyebiliriz. Ancak her iki grupta da inflamasyon belirteci olarak değerlendirdiğimiz CRP düzeyleri normal aralıklara (3.51±2.81-6.39±5.58) inmedi. Bu durum, Kay-sen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada gösterdikleri gibi, diyaliz tipinde ve HD tedavisinde değişim olmaksızın zaman içerisinde akut faz cevabın aralıklı olarak artmasına ve ciddi değişiklikler göstermesine bağlı olabilir (22). Gerçekten diyaliz öncesi hastalarda yüksek sıklıkta artmış olarak gözlenen CRP düzeyleri diyaliz tedavisinden bağımsız birtakım faktörlerin bundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (23,24).

CRP gerek tahribata uğramış hücrelere bağlanıp kompleman sistemini harekete geçirerek, gerekse enzimatik olarak indirgenmiş LDL parçacıklarına bağlanıp aterosklerotik sürecin erken döneminde birlikte gözlenerek bu sürece katılır (25,26). Bu açıdan bakıldığında, aterosklerozun oluşması ve bu oluşum sürecinin hızlanmasında çeşitli etmen-

ler rol oynamakla beraber, oksidatif stres, inflamasyon ve homosisteinemi gibi klasik olmayan risk faktörleri üremik hastalarda daha fazla önem kazanırken, lipid bozuklukları gibi klasik risk faktörlerinin daha gerilerde seyrettiği ifade edilebilir. Başka bir ifadeyle, lipid bozukluklarının aterosklerotik süreçte oynamış olduğu potansiyel olumsuz etkilerinin artmasına bu klasik olmayan risk faktörleri neden olabilir.

Malnütrisyon da, hemodiyaliz hastalarında artmış olan kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (27). Genellikle kötü beslenmenin bir belirteci olarak kullanılan düşük serum albümin seviyeleri böbrek replasman tedavileri alan olgularda artmış olan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (28). Aynı zamanda, serum albümin düzeylerinin malnütrisyon dışında bazı çalışmalarda akut faz reaktanlarından biri olarak bildiğimiz CRP ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (29,30). Ancak bizim çalışmamızda CRP ile albümin düzeyleri arasında böyle bir ilişki mevcut değildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların prediyalitik kan basınçlarının ve tele akciğer grafisinde kardiyotorasik oranının normal sınırlarda olması, ortalama Kt/V_{üre} değerlerinin ve eritropoetin kullanmaksızın hemoglobinin istenen sınırlarda olması hastalarımızda optimal diyaliz yapıldığını göstermektedir. Buna bağlı olarak hastaların albümin seviyeleri normal olup tedavi-deki değişiklikten etkilenmemiş olabilir. Çalışmanın süresinin iki ayla sınırlı olması da albüminde beklenen değişimin gerçekleşmemesine neden olmuş olabilir. Buna rağmen, yüksek CRP değerlerine bakarak, eldeki bilgilere göre optimal kabul ettiğimiz diyaliz durumunda bile hâlâ mikroinflamasyon olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, ileriye dönük, uzun dönemli çalışmalar gerekmele beraber; DMAH, SH ile kıyaslandığında, bilinen avantajlarının yanına, bu iki aylık süreçte lipid parametrelerinde olumlu bir değişim yapmasa da aterosklerotik sürecin oluşmasında ve hızlanarak devam etmesinde önemli rol üstlenmiş olan ve belki de lipid bozukluklarının kötü etkilerini potansiyalize eden CRP üzerindeki olumlu etkisi ek bir faydalı etki olarak eklenebilir. Başka bir ifadeyle, günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanan aterosklerozun, HD hastalarında aterosklerotik kalp hastalığının morbiditede ve mortalitede halen en önde olması ve HD hastalarında antikoagülasyonun gerekliliği ve optimum diyaliz tedavisinin sağlanabilmesi açı-

sından sürekli yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmeye çalışılması da göz önünde bulundurulduğunda, DMAH'leri daha seçilebilir bir konuma getirdiği ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 5):112-119.
2. Attman P, Samuelsson O, Johansson A, Moberly JB. Dialysis modalities and dyslipidemia. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 84), 110-112.
3. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329-337.
4. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126.
5. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001;19:1953-1961.
6. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation- is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1968-1971.
7. Wiemer J, Winkler K, Baumstark M, Marz W, Scherberich JE. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during hemodialysis on low density lipoprotein subclasses. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2231-2238.
8. Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 1991;40:496-500.
9. Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995;45:399-404.
10. Kronenberg F, König P, Neyer U, et al. Influence of various heparin preparations on lipoproteins in hemodialysis patients: a multicenter study. *Thromb Haemost* 1995;74:1025-1028.
11. Ma KW, Grene EL, Rau L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:505-514.
12. Mathur S, Devaraj S, Jialal I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(2):141-147.
13. Massy ZA, Kassiki BL. Hyperlipidemia and its management in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:141-146.
14. Castelli WP, Garrison WJ, Wilson WF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.
15. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986;2:933-936.
16. Street A, McPherson J. The new heparins. *Aus Prescriber* 1996;19:104-108 (abstract).
17. Persson E, Nordenstrom J, Nilsson-Ehle P, Hagenfeldt L. Lipolytic and anticoagulant activities of a low molecular weight fragment of heparin. *Eur J Clin Invest* 1985;15:215-220.

18. Schmitt Y, Schneide H. Low molecular weight heparin: influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:438-442.
19. Berström J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:573 (Abstract).
20. Stenvinkel P. Inflammation in end stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;(Suppl 8):33-38.
21. Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. Microinflammation versus inflammation in chronic renal failure patients. *Kidney Int* 2004; 2093-2094.
22. Kaysen GA, Dublin JA, Müller HG, Rosales LM, Levin NW. The acute phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58:346-352.
23. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-1911.
24. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Renal Failure* 2001;23: 551-562.
25. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190:1733-1739.
26. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, et al. Binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2348-2354.
27. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:1010-1018.
28. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482.
29. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients: a cross sectional study. *Kidney Int* 1998;53:773-782.
30. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA. Determinations of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:658-668.