

Diyaliz Modalitelerinin Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Olan Etkisi

Effects of Dialysis Modality on Heart Rate Variability

ÖZ

AMAÇ: Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda prognoz kötüdür ve kardiyovasküler olaylardan ölüm özellikle de ani ölüm açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Azalmış kalp hızı değişkenliği diyaliz tedavisine henüz girmeyen ve diyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mortalitenin bir belirteçidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Kesitsel çalışmada diyaliz tedavisi altındaki 28 hasta ile sağlıklı 30 kontrol grubu kalp hızı değişkenliği açısından karşılaştırıldı. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik holter elektrokardiyografi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Diyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (SDNN ve pNN50 değerleri sırasıyla, 95.4 ± 31.5 , 127.5 ± 38.8 ; $p=0.001$ ve 8.3 ± 6.1 , 16 ± 9 ; $p<0.001$). Fakat diyaliz modaliteleri arasında kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında fark bulunmadı (SDNN ve pNN50 değerleri sırasıyla, 90.7 ± 32 , 102.5 ± 30.8 , $p=0.32$ ve 8.6 ± 6.3 , 7.8 ± 6 , $p=0.71$).

SONUÇ: Azalmış otonomik fonksiyon, diyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış kardiyovasküler olayların nedenlerinden biri olabilir. Periton diyalizi ve hemodiyaliz arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kalp hızı değişkenliği, Diyaliz modaliteleri, Kardiyovasküler olay

ABSTRACT

OBJECTIVE: Patients with chronic kidney disease have a worse prognosis and carry a high risk of cardiovascular death and in particular sudden cardiac death. Reduced heart rate variability predicted an increased risk of mortality in non-dialysis chronic kidney disease and patients on chronic dialysis treatment.

MATERIAL and METHODS: In this sectional study, we analysed heart rate variability of 28 patients with chronic kidney disease on dialysis therapy compared to a healthy control group. Heart rate variability was measured with 24-hour Holter electrocardiography. The results were compared to 30 healthy controls.

RESULTS: The patients with chronic kidney disease on dialysis therapy had significantly lower heart rate variability compared to control subjects (for SDNN and pNN50; 95.4 ± 31.5 vs. 127.5 ± 38.8 ; $p=0.001$ and 8.3 ± 6.1 vs. 16 ± 9 ; $p<0.001$, respectively). There was no difference in terms of heart rate variability among hemodialysis and peritoneal dialysis modalities (for SDNN and pNN50, 90.7 ± 32 vs. 102.5 ± 30.8 , $p=0.32$ and 8.6 ± 6.3 vs. 7.8 ± 6 , $p=0.71$, respectively).

CONCLUSION: Reduced autonomic function may be one of the factors for cardiovascular events in patients with chronic kidney disease on dialysis therapy. There were no differences between hemodialysis and peritoneal dialysis.

KEY WORDS: Heart rate variability, Dialysis modalities, Cardiovascular events

Ramazan ULU¹

Nevzat GÖZEL²

İrem PEMBEĞÜL YİĞİT³

Zeki KEMEÇ¹

Kader AKSOY UĞUR⁴

Orhan DOĞDU⁵

Ayhan DOĞUKAN¹

1 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Elazığ, Türkiye

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye

3 Malatya Devlet Hastanesi,
Nefroloji Bölümü
Malatya, Türkiye

4 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji Bilim Dalı,
Elazığ, Türkiye

5 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye



Geliş Tarihi : 11.06.2016

Kabul Tarihi : 14.07.2016

Yazışma Adresi:

Ramazan ULU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel : +90 553 392 42 25

E-posta : hekimulu@gmail.com

GİRİŞ

Diyaliz teknolojilerindeki gelişmelere rağmen, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında mortalite oranları aynı cins ve yaş grubu normal popülasyona göre 10-15 kat daha fazladır ve bu ölümlerin yarısı kardiyovasküler (KV) olaylardan olmaktadır (1,2). Ani kardiyak ölüm; kardiyak kökenli ani şuur kaybı ile karakterize beklenmedik doğal ölüm olarak tanımlanmaktadır. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmiye veya hiperkalemiye bağlı ani ölümler kalbe bağlı ölümlerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır (3,4). Kardiyovasküler hastalıklarda invazif işlemler ve medikal tedavi alanındaki gelişmelere rağmen bu hasta popülasyonunda ani kardiyak ölüm halen yüksek oranlarda seyretmektedir (5,6).

Diyaliz hastalarında kardiyak aritmi oldukça sıktır ve ciddi ventriküler aritmiler ani kardiyak ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır (7). Azalmış parasempatik aktivitenin aritmilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunda azalmış kardiyak parasempatik aktivite rapor edilmiştir (8).

Kalp hızı otonomik sinir sistemi tarafından sempatik ve parasempatik impulslarla düzenlenmektedir ve stres varlığında değişebilen doğal bir değişkenliğe sahiptir. Azalmış kalp hızı değişkenliğinin (KHD) miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. KHD'ni değerlendirme yöntemlerinden biri olan "time domain analiz" normal R-R aralıklarını ölçmektedir. Bu yöntemle ölçülen parametrelerden biri 24 saatlik tüm normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN) ve bir saatlik sürede 50 msn'yi geçen R-R aralıklarının ortalamasıdır (pNN50). pNN50 parasempatik aktivitenin göstergesi olarak kabul edilmektedir (9-10).

Bu çalışmamızda farklı diyaliz yöntemlerinin KHD parametrelerinden SDNN ve pNN50 üzerine olan etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, 01.09.2009/30.02.2010 tarihleri arasında Nefroloji kliniğimizde takip edilen hastalardan kriterleri karşılayan hastalar dahil edildi. Çalışma öncesi Lokal Etik Kuruldan (30.06.2009/135) onay alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü istem formu doldurularak hastaların onayı alındı. Sigara içenler, antiaritmik ilaç kullanan, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperlipidemi, konjenital kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve intrakranial kitle tanılarında herhangi biri olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 18-65 yaş arası Kt/V değerlerine göre yeterli diyaliz tedavisi alan 18 hemodiyaliz ve 12 periton diyalizi olmak üzere 30 gönüllü hasta ve 28 sağlıklı birey kontrol grubu olmak üzere toplam 58 kişi dahil edildi. Hastaların demografik verileri, biyokimyasal parametreleri ve parathormon düzeyi kaydedildi. Ekokardiyografi ile hastaların sol ventrikül çapları ve ejeksiyon

fraksiyonu ölçüldü. Hemodiyaliz hastalarına rutin günlük aktivitelerinin olduğu interdiyalitik günde, periton diyalizi hastalarına ise diyaliz tedavilerinin devam ettiği herhangi bir günde, kan basıncı ölçümü, ekokardiyografi ve 24 saatlik EKG kaydı üç kanallı Biomedical systems DR-512 Series C Holter Recording Device (Biomedical systems, USA) ile yapıldı. BMS Century 3000 analiz programı ile değerlendirilerek SDNN ve pNN50 parametreleri değerlendirmeye alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 21.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin olası farklılığı Chi Square testi, ikili grupların karşılaştırılması Student-t testi veya Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson's korelasyon analizinden yararlanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların epidemiyolojik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hasta grubunun 13'ü (%43,3) kadın, 17'si (56,7) erkek iken kontrol grubunda 17'si (%60,7) kadın 11'i (%39,3) erkek idi. Diyaliz tedavisi görenlerin yaş ortalaması $50,5 \pm 17,5$ yıl, kontrol grubunun $44,2 \pm 18,6$ yıl idi ($p=0,19$). Diyaliz ve kontrol grubunda sistolik/diastolik kan basıncı sırasıyla 126 ± 17 ve 131 ± 9 mmHg ($p=0,15$); $82 \pm 2,4$ ve $78 \pm 6,7$ mmHg ($p=0,13$), kalp hızı ise diyaliz grubunda $76,1 \pm 7,1$ iken kontrol grubunda $78 \pm 4,8$ /dk ($p=0,54$) olarak bulundu (Tablo I). Hasta ve kontrol grubunda hemoglobin değeri $11,2 \pm 1,4$ ve $12,5 \pm 1,2$ gr/dl ($p < 0,001$), hematokrit değeri $33,1 \pm 3,9$, $37,3 \pm 3,6$ ($p < 0,001$) idi. Hasta grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $51,5 \pm 5,5$ iken, kontrol grubunda $56,1 \pm 2,6$ ($p < 0,001$) idi. Kalp hızı değişkenliği parametreleri olan SDNN ve pNN50 değerleri ise sırasıyla hasta ve kontrol grubunda $95,4 \pm 31,5$, $127,5 \pm 38,8$ ve $8,3 \pm 6,1$, 16 ± 9 idi; her iki parametre için de fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo II). Hastalarda yapılan alt grup analizlerinde hemodiyaliz ve periton diyalizi grubunda SDNN ve pNN50 değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($90,7 \pm 32$, $102,5 \pm 30,8$; $8,6 \pm 6,3$, $7,8 \pm 6$) (Tablo III). Hasta grubunda PTH ve SDNN ilişkisi incelendiğinde zayıf bir korelasyon bulundu ($p: 0,04$, $r: 0,388$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Diyaliz teknolojisindeki gelişmelere rağmen diyaliz hastalarında artan KV komplikasyonlarından dolayı mortalite oranları son 10 yılda değişmedi. Ani kardiyak ölümlerde risk faktörleri arasında koroner arter hastalığı ilk sırada yer alırken, diğer risk faktörleri olarak sol ventrikül hipertrofisi, elektrolit bozuklukları, miyokard yapısındaki değişiklikler, interstisyel fibrozis, azalmış iskemik tolerans ve azalmış KHD yer almaktadır (11). Kardiyak otonomik disfonksiyon SDBY'yi hastalarında önemli bir sorundur ve ani ölümlere neden olarak

Tablo I. Grupların klinik özellikleri.

Değişken	Diyaliz (n=30)	Kontrol (n=28)	P değeri
Yaş, yıl	50,5±17,5	44,2±18,6	0,19
Cinsiyet, K/E	13/17	17/11	0,18
Ortalama Kan Basıncı			
Sistolik, mmHg	126,6±17	131,1±9	0,15
Diastolik, mmHg	82±12,4	78±6,7	0,13
Kalp hızı, atım/dk	76,1±7,1	78,4±4,8	0,54

Tablo II. Grupların hemoglobin düzeyleri ve kardiyak indeksleri.

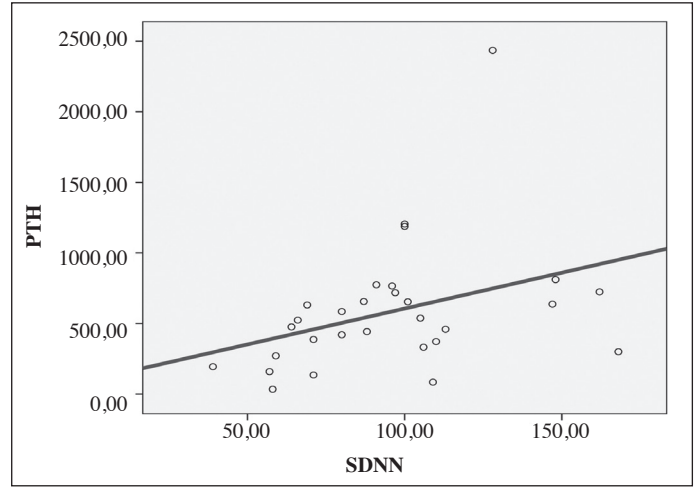
Değişken	Diyaliz (n=30)	Kontrol (n=28)	P değeri
LVEF (%)	51,5±5,5	56,1±2,6	<0,001
Hb (gr/dl)	11,2±1,4	12,5±1,2	<0,001
Htc (%)	33,1±3,9	37,3±3,6	<0,001
SDNN	95,4±31,5	127,5±38,8	0,001
PNN50	8,3±6,1	16±9	<0,001

Tablo III. Hemodiyaliz ve periton diyalizi grubunda KHD indeksleri.

	HD (n=18)	PD (n=12)	P değeri
Diyaliz süresi (yıl)	3,2±1,7	2,7±1,8	0,49
PTH (pg/ml)	480,9±305,4	750,6±313	0,19
SDNN	90,7±32	102,5±30,8	0,32
PNN50	8,6±6,3	7,8±6	0,71

HD: Hemodiyaliz, **PD:** Periton diyalizi, **KHD:** Kalp hızı değişkenliği.

kardiyak mortaliteyi artırmaktadır (12). Glomerül filtrasyon hızının azalması ile birlikte KHD'nin azaldığı bilinmektedir. Furuland ve ark. yaptıkları çalışmada evre 4 kronik böbrek yetmezliği hastalarında KHD'nin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığını göstermişlerdir (13). Kronik hemodiyaliz hastalarında da KHD'nin azaldığı bilinmektedir. Tamura ve ark. nın yaptığı çalışma kronik hemodiyaliz hastalarında aynı yaş grubu sağlıklı bireylere göre SDNN'nin azaldığını göstermiştir (14). Azalmış KHD'nin miyokard enfaktüsü sonrasında kötü prognozla ve artmış mortalite ile birlikte olduğu bilinmektedir. Aynı durumun kronik hemodiyaliz hastalarında da geçerli olduğuna dair küçük çaplı çalışmalar mevcuttur (15-17). Çalışmamızda diyaliz grubunda kontrol grubuna göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve KHD parametrelerinden olan SDNN ve PNN50 değerleri anlamlı bir şekilde düşük bulundu



Şekil 1: KHD parametrelerinden SDNN'in PTH düzeyi ile ilişkisi.

(Tablo II). Bu durum literatür bilgisi ile uyumlu idi. Ancak bu duruma, hastalardaki hemoglobin düşüklüğü de katkıda bulunmuş olabilir. Çünkü anemi de KHD'yi azaltan faktörler arasında yer almaktadır (18).

Diyaliz modalitelerinin KHD üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hangi diyaliz modalitesinin kardiyak otonomik disfonksiyonu daha iyi düzelttiğine dair veriler de çelişkilidir. Literatürde iki çalışmada peritoneal diyalizin kardiyak otonomik fonksiyon testlerini hemodiyalize göre daha kötüleştirdiği belirtilirken (19,20), iki çalışmada hemodiyalize herhangi bir üstünlüğünün olmadığı (21,22), bir çalışma sonucuna göre ise hemodiyalize göre kardiyak otonomik disfonksiyonu daha iyi düzelttiği belirtilmektedir (23). Dursun B ve ark. kardiyak otonomik disfonksiyonu düzeltmede sürekli ayaktan periton diyalizinin (SAPD) hemodiyalize göre daha iyi olduğunu belirttikleri çalışmalarında muhtemel mekanizmanın SAPD uygulamasında elde edilen daha iyi hemodinamik stabilite ile ilgili olabileceğini belirtmektedirler. Hemodinamik stabilitenin hipoksiyi önlediği ve dolayısıyla hücrel dejenerasyonun daha az olduğu ve kardiyak otonomik fonksiyonları koruduğu ileri sürülmektedir. Peritoneal diyalizin hemodiyalize üstün olduğunu belirten yazarlar, orta molekül ağırlıklı solütlerin peritoneal diyaliz ile klirensinin daha iyi olmasının katkısının olabileceğini belirtmektedirler (23). Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda diyaliz tedavisine başlandıktan sonra otonomik fonksiyonlarda bir düzelme olsa bile, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu bozukluk devam etmektedir. Verilerimize göre iki diyaliz modalitesi arasında PD grubunda SDNN ve HD grubunda ise pNN50 daha iyi olmakla birlikte bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Sonuç olarak her iki diyaliz modalitesi arasında herhangi bir fark bulunmadı (Tablo III).

Hao ve ark.nın yayınladıkları çalışmada kalpteki fibrozun sinüs nodunda disfonksiyona neden olduğu belirtilmektedir (24). Parathormon (PTH) potent bir üremik toksindir ve kalpte yapısal

ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Hemodiyaliz hastalarında PTH ile kalp hızı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (25,26). Parathormonun fibrojenik bir hormon olduğu kronik yüksekliğinin organlarda fibroza yol açtığı bilinmektedir (27). Çalışmamızda her iki diyaliz grubunda PTH düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Öte yandan, tüm diyaliz hastalarında PTH ile SDNN ilişkisi irdelendiğinde iki değişken arasında zayıf bir korelasyon bulundu (Şekil 1).

Sonuç olarak çalışmamızın sonuçları diyaliz tedavisi altındaki KBY hastalarında KHD'nin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğunu, dolayısıyla kardiyak otonomik fonksiyonun daha kötü olduğunu göstermektedir. Ancak, hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavilerinin azalmış KHD'yi düzeltmede birbirlerine bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Parathormon yüksekliğinin de KHD ile zayıf bir ilişkisinin olduğu görüldü. Bu sonuçların yorumlanması, olgu sayımızın az ve çalışmamızın kesitsel olması gibi kısıtlayıcı faktörler nedeniyle zor olabilir. Kronik diyaliz tedavisi altındaki hastalarda KHD üzerine daha geniş çaplı ve ileriye dönük klinik araştırmaların yapılması, artmış kardiyovasküler mortalitede KHD'nin prediktif bir değerinin ve diyaliz modalitelerinin KHD üzerine etkisinin olup olmadığını belirlemede faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP: Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1136-1142
2. Agodoa LY, Eggers PW: Renal replacement therapy in the United States: Data from the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995;25:119-133
3. Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan: An overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2003. *Ther Apher Dial* 2005;9:431-458
4. Tomita J, Kimura G, Inoue T, Inenaga T, Sanai T, Kawano Y, Nakamura S, Baba S, Matsuoka H, Omae T: Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:405-412
5. Herzog CA: Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: Perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005;25:363-366
6. Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT: Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: Why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2629-2633
7. Blumberg A, Häusermann M, Strub B, Jenzer HR: Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983;33:91-95
8. Thomson BJ, McAreavey D, Neilson JM, Winney RJ, Ewing DJ: Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin Auton Res* 1991;1:131-133
9. Ewing DJ: Heart rate variability: An important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991;14:683-685
10. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *British Heart Journal* 1984;52:396-402
11. Franczyk-Skóra B, Gluba-Brzózka A, Wrancicz JK, Banach M, Olszewski R, Rysz J: Sudden cardiac death in CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47:971-982
12. Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN, Gaber AO: Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:221-229
13. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B: Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008;21:45-52
14. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T: Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:602-606
15. Nolan JJ, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: Results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;139:1510-1516
16. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakata S, Mukai S, Ohte N, Ojika K, Yagi K, Matsumoto H, Sohmiya S, Kimura G: Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:318-325
17. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, Mukai S, Okada A, Sakata S, Yamada A, Ohte N, Kawahara H: Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1480-1488
18. Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA: Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol* 2005;95:1474-1477
19. Hathaway DK1, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN, Gaber AO: Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32:221-229
20. Thomson BJ, McAreavey D, Neilson JM, Winney RJ, Ewing DJ: Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin Auton Res* 1991;1:131-133
21. Chu TS, Tsai TJ, Lee SH, Yen TS: Evaluation of cardiovascular autonomic function tests in dialysis patients. *J Formos Med Assoc* 1993;92:237-240
22. Mallamaci F, Zoccali C, Ciccarelli M, Briggs JD: Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin Nephrol* 1986;25:175-180
23. Dursun B, Demircioglu F, Varan HI, Basarici I, Kabukcu M, Ersoy F, Ersel F, Suleymanlar G: Effects of different dialysis modalities on cardiac autonomic dysfunctions in end-stage renal disease patients: One year prospective study. *Ren Fail* 2004;26:35-38

24. Hao X, Zhang Y, Zhang X, Nirmalan M, Davies L, Konstantinou D, Yin F, Dobrzynski H, Wang X, Grace A, Zhang H, Boyett M, Huang CL, Lei M: TGF- β 1-mediated fibrosis and ion channel remodeling are key mechanisms in producing the sinus node dysfunction associated with SCN5A deficiency and aging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:397-406
25. Rostand SG1, Drüeke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392
26. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, London AM, Llach F: Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987;32:900-907
27. Ardura JA, Berruguete R, Rámila D, Alvarez-Arroyo MV, Esbrit P: Parathyroid hormone-related protein interacts with vascular endothelial growth factor to promote fibrogenesis in the obstructed mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:415-425