

Wpływ procesu zapalnego na zmiany w układzie krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

The influence of the inflammation on the vascular system in patients with chronic renal failure

Maria Dudziak^{1,2}, Peter Deeg^{1,2}, Grzegorz Raczak²

¹ Zakład Diagnostyki Chorób Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

² II Katedra Kardiologii i Elektroterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek są zmiany układu sercowo-naczyniowego. Podwyższony poziom markerów stanu zapalnego towarzyszy zmianom naczyniowym u chorych z niewydolnością nerek. Białko ostrej fazy (ang. *C-reactive proteina*, CRP), czynnik martwicy tkankowej (ang. *tumor necrotic factor*, TNF), czy interleukina 6 (IL-6) wpływają na rozwój choroby wieńcowej. Obecność nieklasycznych czynników ryzyka u chorych z uremią, takich jak homocysteina, asymetryczna dymetyloarginina (ADMA) czy produktów glikacji (AGEs), wpływa na dysfunkcję śródbłonna. Przeszczep nerki poprawia rokowanie chorych, wymagana jest jednak ścisła kontrola ciśnienia tętniczego, poziomu lipidów w surowicy oraz właściwej wagi ciała. Częste zgony chorych z funkcjonującym prawidłowo grafem wymagają dalszych działań poprawiających rokowanie przez zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób układu krążenia.

Słowa kluczowe: stan zapalny, niewydolność nerek, choroba wieńcowa

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading causes of death of patients with chronic renal failure. Increased level of markers of inflammation correlates with high rate of coronary diseases in patients with kidney diseases. C-reactive protein (CRP), tumor necrotic factor (TNF) and interleukin 6 (IL-6) have influence on vascular changes. Non-classic factors in renal failure such as: homocysteine, asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) and glycation products (AGES) are main cause of endothelial dysfunction. Renal transplantation improves survival prognosis, however blood pressure, lipid and weight control are mandatory. Further investigation are needed to reduce mortality and high rate of deaths of patients with chronic renal diseases and cardiovascular changes with functioning grafts.

Key words: inflammation, renal failure, coronary disease

Kardiol Pol 2009; 67 (supl. 6): 426-430

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) – ponad 50% wszystkich przypadków. Roczna śmiertelność chorych z PNN w grupie < 35. roku życia jest do 1000 razy wyższa niż w ogólnej populacji [1]. U 40% chorych ze skrajną formą niewydolności nerek, kierowanych na leczenie nerkozastępcze – hemodializy (HD), stwierdzono chorobę wieńcową (CAD) lub cechy niewydolności krążenia (CHF). W badaniu koronarograficznym u pacjentów leczonych HD zwężenie tętnicy wieńcowej przekraczające 60% światła występowało aż w 75% przypadków. Była to w większości wielonaczyniowa choroba wieńcowa, po-

nieważ u jednego chorego stwierdzano średnio 3,3 zwężenia [2]. Szczególnie wysoka umieralność dotyczy osób z objawami niedożywienia, podwyższonymi parametrami stanu zapalnego i miażdżycą (ang. *malnutrition, inflammation, atheromatosis*, MIA). Poszukiwanie przyczyn wysokiej rocznej śmiertelności z powodu chorób układu naczyniowo-sercowego u osób z przewlekłą niewydolnością nerek, przewyższającej 30–300-krotnie śmiertelność w ogólnej populacji, jest przedmiotem wielu badań. Przewlekła niewydolność nerek przebiega z nieprawidłowym profilem ciśnienia tętniczego polegającym na braku fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w nocy (ang. *nondippers*), ze współistniejącą upośledzoną czynnością wazodylacyjną śródbłonna

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maria Dudziak, Zakład Diagnostyki Chorób Serca, II Katedra Kardiologii i Elektroterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk, tel.: +48 604 168 535, faks: +48 58 349 16 15, e-mail: mdudziak@amg.gda.pl

ka, nieprawidłowym profilem lipidowym i przerostem oraz nieprawidłową geometrią lewej komory serca. Stwierdzono również, że upośledzeniu funkcji nerek, z filtracją poniżej 60 ml/min, towarzyszy podwyższony poziom markerów nasilonego procesu zapalnego [3].

Związek stanu zapalnego z procesem miażdżycy

Białko ostrej fazy (ang. *C-reactive protein*, CRP) wykazuje działanie prozapalne na komórki śródbłonna naczyń, podczas gdy czynnik martwicy tkankowej alfa (ang. *tissue necrotic factor alpha*, TNF- α) jest mediatorem dysfunkcji śródbłonna oraz sprzyja procesowi zwapnienia komórek naczyniowych. Białko ostrej fazy uznawane jest nie tylko za marker, lecz również za mediator chorób naczyniowo-sercowych. Zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) u osób zdrowych uważane jest za czynnik prognostyczny zgonu w ciągu 5 lat z powodu zmian w układzie krążenia. Działanie IL-6 polega na wpływie na rozwój miażdżycy naczyń przez aktywację endotelium, uwalnianie molekuł adhezyjnych, stymulowanie przerostu komórek mięśni gładkich, zwiększanie przylegania płytek i nasilenie procesów zakrzepowych. Nadal jednak podkreśla się, że związek przewlekłego procesu zapalnego z procesem miażdżycowym przez wpływ na dysfunkcję śródbłonna, oporność na insulinę czy podwyższony stres oksydacyjny ma charakter pośredni [4].

Przewlekła niewydolność nerek a stan zapalny

Kilka danych z badań doświadczalnych

- W badaniach doświadczalnych oceniających wpływ niewydolności nerek na przebudowę naczyń u szczurów po nefrektomii stwierdzono grubszą warstwę wewnętrzną tętnic krezkowych. Zwiększony odczyn immunologiczny antygeny „rozplemu” jądra komórkowego (PCNA) w komórkach dotyczył warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic krezkowych.
- Powyższe zjawiska były hamowane przez podawanie agonisty receptora endoteliny 1 (ET RA) [5].

Tabela I. Czynniki ryzyka zmian naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Czynniki klasyczne	Czynniki nieklasyczne
• nadciśnienie tętnicze	• homocysteina > 10 μ mol/l
• zaburzenia lipidowe	• niedokrwistość (Hb < 9 g/dl)
• palenie tytoniu	• ADMA
• nadwaga	• produkty glikacji (AGEs)
• cukrzyca	• endogenny inhibitor syntazy NO
• wiek > 50 lat	• zwiększone stężenie CRP
	• zwiększone stężenie cytokin: IL- β , TNF- α i IL-6, PLP

ADMA – asymetryczna dimetyloarginina, Hb – hemoglobina, CRP – białko ostrej fazy, TNF – czynniki martwicy tkankowej, NO – tlenek azotu, IL – interleukina, PLP – ang. pyridoxal 5'-phosphate

- Iniekcja IL-6 przyspieszała proces miażdżycowy u myszy.
- Blokery ACE obniżały produkcję TNF- α oraz IL-6 u myszy.

W publikacjach z końca ubiegłego wieku dotyczących patogenezy przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PNN pojawiły się pierwsze informacje, że z podwyższonym stężeniem CRP wiąże się zwiększona śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno u chorych leczonych HD, jak też dializą otrzewnową. Wyższej wartości stężenia CRP, stwierdzonej u 30–60% chorych z PNN, odpowiada zwiększona aktywność prozapalna oraz wzmożona produkcja cytokin zapalnych, takich jak IL-6 czy TNF- α [4]. Udowodniono też ścisły związek między zwiększonym stężeniem CRP a ilością blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej u chorych z PNN leczonych HD. Za mediatory prozapalne uważa się takie cytokiny, jak: interleukina 1 (IL-1), IL-6, TNF- α oraz interferon gamma (IFN- γ). Wśród cytokin prozapalnych produkowanych przez limfocyty typu CD 8⁺ są: TNF- α i IL-2, a typ CD 4⁺ limfocytów T produkuje IFN- γ , (podtyp 1 T – limfocyty pomocnicze) oraz przeciwzapalne cytokiny IL-4 czy IL-10, przez komórki T (podtyp Th2 – limfocyty pomocnicze). Monocyty chorych dializowanych produkują również cytokiny prozapalne: IL-6 oraz IL-12, a także cytokinę przeciwzapalną – IL-10, co stwierdza się wyłącznie u chorych z PNN w okresie leczenia nerkozastępczego dializoterapią [6].

W grupie 244 osób, spośród 32 826 kobiet, z zawodu pielęgniarek, które uczestniczyły w programie *Nurses Health Study*, stwierdzono wyższe wartości takich biomarkerów, jak: *intracellular adhesion molecules* (ICAM), *vascular adhesion cell molekulę* (VCAM), IL-6, rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy tkankowej (ang. *soluble tumor necrosis factor receptor*) sTNFR I i sTNFR II, będących wyrazem pobudzenia systemu immunologicznego. Wyższy poziom homocysteiny powiązany był również z nasileniem procesu zapalnego. Co ciekawe, zauważono wpływ wyższego poziomu aktywnej formy witaminy B₆ (ang. *pyridoxal 5'-phosphate*, PLP) na obniżenie reakcji zapalnej, niezależnie od poziomu homocysteiny, natomiast niskie spożycie witaminy B₆ powiązane było z częstszym występowaniem incydentów zawału mięśnia sercowego. Jak już wspomniano, udowodniono wpływ biomarkera zapalnego – sTNFR I i II, na zwiększenie liczby incydentów wieńcowych u kobiet z obniżonym klirensiem kreatyniny [3]. Wobec powyższego stwierdzono istotny wpływ wymienionych biomarkerów zapalnych w grupie badanych kobiet z obniżoną funkcją nerek na częstsze występowanie incydentów wieńcowych [3]. Obniżona filtracja kłębkowa i podwyższone stężenie CRP zwiększały 5-krotnie prawdopodobieństwo zawału serca czy nagłego zgonu. Wytłumaczeniem znacznej śmiertelności z powodu zmian naczyniowych wśród chorych z dysfunkcją nerek było połączenie wpływu tradycyjnych czynników sprzyjających występowaniu zmian naczyniowych z tzw. nietypowymi czynnikami, charakterystycznymi dla grupy chorych z PNN [6]. Kolejnym nieklasycznym czynnikiem ryzyka zmian naczyniowych, wpływającym na dysfunkcję śródbłonna przez upośledzenie wpływu NO na wazodylatację naczyń,

jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) [6, 7]. ADMA ze stanem zapalnym wpływa na dysfunkcję śródbłonna i może też sprzyjać podwyższonej krzepliwości (Tabela I).

Do patomechanizmów uznawanych za powód podwyższonych parametrów zapalnych u chorych z upośledzoną czynnością nerek zalicza się: obniżony klirens nerkowy cytokin zapalnych, ich zwiększoną produkcję oraz wyższy poziom: produktów glikacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs), białka amyloidu (ang. *serum amyloid protein*, SAA), zaawansowanych produktów oksydacji białkowej (ang. *advanced oxidation protein products*, AOPPs), zaawansowanych końcowych produktów lipooksydacji (ang. *advanced lipooxidation end-products*, ALEs) czy fibrynogenu. Spośród AGEs najbardziej znana jest karboksymetylowizyna (ang. *carboxymethyllysine*, CML) lub pentolizyna [8]. Są one markerami przewlekającego się stanu zapalnego (m.in. wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae*) i nierozpoznanych infekcji, najczęściej dotyczących zatok, zębów czy układu moczowego. Istnieje możliwość, że AGEs powodują nasilenie procesu miażdżycy przez zwiększenie stresu oksydacyjnego i interakcję z receptorami śródbłonna [4, 7]. Stwierdzono też korelację między poziomem AGEs a CRP [7, 9]. Badania *in vitro* udowodniły, że AGEs stymulują produkcję CRP. Przetoka tętniczo-żylna wykorzystywana do leczenia nerkozastępczego – hemodializy, uważana jest również za jeden z bodźców stymulujących stan zapalny, podobnie jak cewnik implantowany u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO). Kolejnym czynnikiem nasilającym stan zapalny może być sam zabieg hemodializy z wykorzystaniem nieadekwatnych błon dializacyjnych oraz kontakt z substancjami zawartymi w płynie dializacyjnym, pobudzającymi produkcję cytokin. Dowodem na to było podwyższone stężenie CRP po dobie od HD w porównaniu z oznaczeniem wykonanym przed zabiegiem [6].

Wpływ przeszczepu nerki na zmiany w układzie naczyniowym

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem czy nawrotem incydentu wieńcowego u chorych po przeszczepie nerki (PN) jest 50-krotnie większe niż w ogólnej populacji [6, 7] (Rycina 1).

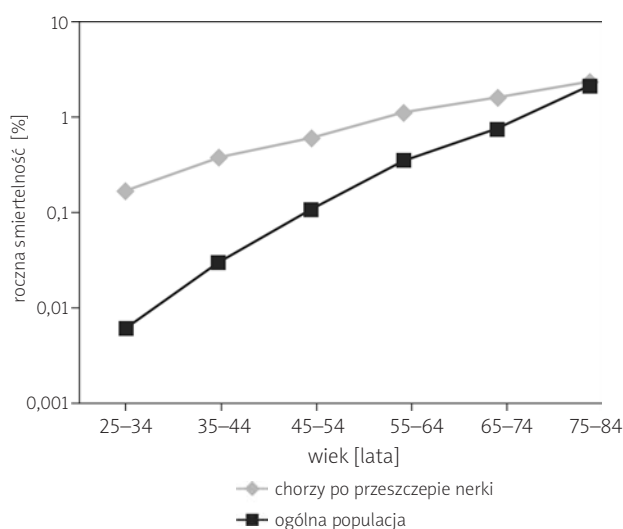
Coraz częstszym problemem u osób po PN z prawidłowo funkcjonującą nerką są powikłania naczyniowe, które doprowadzają do zgonu chorego z zachowaną funkcją graftu. Z obserwacji 106 tys. chorych zarejestrowanych w ciągu ostatnich kilkunastu lat w Stanach Zjednoczonych (*United States Renal Transplant Scientific Registry and the United States Renal Data System*) wynika, że wskutek intensywnych badań i działań zapobiegających zmianom w układzie krążenia ryzyko powikłań naczyniowych zmniejszyło się zarówno wśród chorych oczekujących na PN (o 23%), jak też u osób po PN (o 30%) [3, 4].

Stan osób po PN określany jest jako stan równoczesnego oddziaływania na naczynia korzystnych i niekorzystnych

zjawisk. Spośród procesów wpływających korzystnie na poprawę rokowania chorych z PNN po przeszczepie nerki, w porównaniu z chorymi leczonymi HD, opisywano wolniejszy wzrost wartości *calcium score* w obszarze naczyń wieńcowych w badaniu tomograficznym (8,3 vs 44%), a także wolniejszy rozwój procesu zapalnego (obniżenie stężenia CRP) [10, 11]. Leczenie nerkozastępcze metodą przeszczepu nerki stanowi też czynnik modulujący stan zapalny z racji współdziałania leków immunosupresyjnych z reakcją prozapalną na obecność graftu, czyli przeszczepionej nerki.

Jednocześnie w surowicy krwi chorych z PNN po przeszczepie nerki stwierdza się zwiększone stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 i IL-13. Interferon gamma stymuluje limfocyty B do produkcji immunoglobuliny G2a (IG2a), natomiast IL-4 pobudza produkcję IgE, jednocześnie hamując czynność makrofagów IFN- γ -zależnych.

Czynnik martwicy alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), limfotoksyna (ang. *lymphotoxin*, LT) czy TNF- β produkowane są przez makrofagi oraz pobudzone limfocyty T, jako reakcja na obecność przeszczepionej nerki [12, 13]. W ostatnim czasie podjęto próbę leczenia przeciwzapalnego rekombinowanym czynnikiem p/TNF- α (TNFR-Fc), który jest rozpuszczalnym receptorem TNF- α o masie 80 kDa. Udowodniono, że jest on odpowiedzialny za: proliferację komórek, ich różnicowanie, apoptozę, metabolizm lipidów i koagulację, jak również bierze udział w chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych i oporności na insulinę. Podejmowano próby łączenia terapii immunosupresyjnej za pomocą inhibitora kalcineury (cyklosporyny) z TNFR-Fc. Wśród 90 osób obserwowanych w badaniu oceniającym wpływ czynników przyspieszających rozwój zmian naczyniowych po PN, pacjenci, u których wystąpiły objawy choroby wieńcowej, charakteryzowali się starszym wiekiem, niższym poziomem cholesterolu, zwiększonym stężeniem CRP, fibryno-



Rycina 1. Roczna śmiertelność chorych po przeszczepie nerki [Foley RN, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): 112-9]

geny oraz kwasu sialowego [14, 15]. Spośród klasycznych czynników ryzyka, podwyższona wartość ciśnienia tętniczego rozkurczowego wpływała niekorzystnie na rozwój zmian naczyniowych u chorych po PN (Tabela II).

Przestrzeganie przedstawionych w Tabeli III zaleceń, wpływających na redukcję modyfikowalnych czynników ry-

zyka zmian naczyniowych, oraz wdrożenie postępowania niefarmakologicznego, równoległe z poprawą rokowania sercowo-naczyniowego, wpływa również korzystnie na zachowanie prawidłowej czynności przeszczepionej nerki.

Czynniki genetyczne wpływające na częstość występowania zmian naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

W badaniach eksperymentalnych stan upośledzenia funkcji nerek zwiększa ekspresję mRNA TNF- α [3]. Tkankowy czynnik martwicy beta (TNF- β) jest kodowany przez gen *lymphotoxin-alpha gene* (LTA), który reguluje proces adhezji cząsteczek, i biomarker IL-6. W grupie 775 chorych z PNN u 249 po 24 miesiącach wystąpiły pierwsze objawy choroby wieńcowej. Na podstawie badań dotyczących wariantów genu LTA i IL-6 udowodniono, że wariant kodujący *pro32Ser* oraz *Asp162Val* wpływały hamująco na proces zapalny przez obniżenie stężenia IL-6 [16].

Udowodniono, że gen kodujący TNF- β – LTA, ma wpływ na adhezję cząsteczek i stężenie IL-6. Wykazano związek haplotypów LTA z aktywnością procesów zapalnych i ryzykiem zmian naczyniowych u chorych dializowanych. 26Asn jest predyktorem zmian naczyniowych u chorych z PNN po przeszczepie nerki (HR 1,33), czyli pacjenci z allelem LTA 26Asn mieli podwyższone ryzyko incydentu naczyniowo-sercowego [17].

Na podstawie badania białka *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) wykazano, że istnieje zależność STAT3 z częstszym występowaniem choroby wieńcowej u chorych z PNN. Wyodrębniono „bloki” haplotypu A i C. Haplotypy C1 i C3 były predyktorem częstszych incydentów wieńcowych u chorych dializowanych w porównaniu z haplotypami A1 i A3, niezależnie od stężenia CRP i IL-6, aczkolwiek w parze haplotypów A3 stężenie IL-6 było mniejsze o 14% aniżeli w parze haplotypów A1 [18]. Z badania CHOICE, dotyczącego polimorfizmu G/C w pozycji -174 i 1888G/T, przeprowadzonego z udziałem

Tabela II. Czynniki wpływające na nasilenie zmian naczyniowych u chorych po przeszczepie nerki [11]

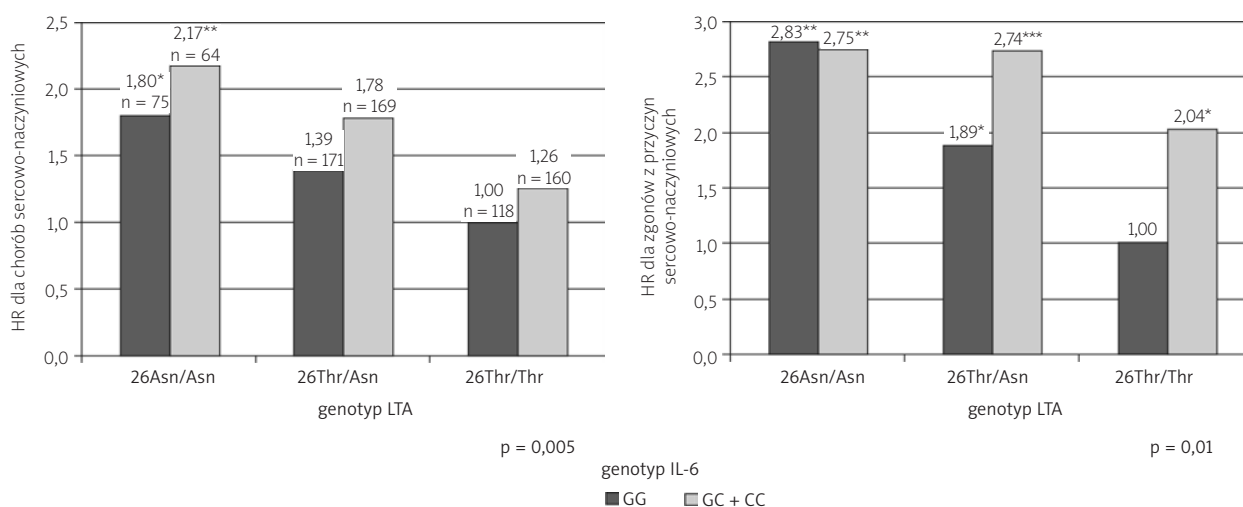
dysfunkcja przeszczepionej nerki
niedokrwistość < 11 g/dl
białkomocz
zwiększone stężenie homocysteiny > 15 μ mol/l
zwiększone stężenie CRP > 20 μ g/dl
wpływ leków immunosupresyjnych
zwiększone stężenie molekuł adhezyjnych
zaburzenia krzepnięcia
stres oksydacyjny

CRP – białko ostrej fazy

Tabela III. Wykaz parametrów wymagających ścisłej kontroli wg zaleceń z 2004 r. *National Kidney Foundation Working Groups and European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantations*

nadciśnienie tętnicze (obniżenie < 135/85 mmHg)
potransplantacyjna cukrzyca (insulina, leki doustne)
palenie tytoniu (zaprzestanie)
zaburzenia lipidowe (korekta)
nadwaga (redukcja BMI < 25 kg/m ²)

BMI – indeks masy ciała



Rycina 2. Wpływ genotypu IL-6 i LTA na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu naczyniowo-sercowego u chorych dializowanych [18]

tem 1041 chorych dializowanych z 81 klinik, przy równoczesnym oznaczeniu genotypu wariacji *Pro32Ser* i *Asp162Val* oraz stężenia IL-6 i albuminy wynikało, że wariant 174G/C jest istotnie powiązany z ryzykiem powikłań naczyniowo-sercowych po 24 miesiącach obserwacji [18] (Rycina 2.).

Leczenie

W związku z coraz częściej odkrywaną dominacją procesu zapalnego w patogenezie zmian naczyniowych konieczna będzie zmiana strategii leczenia. Wykazano korzystne działania leków wpływających na układ angiotensyna-aldosteron, przez interakcją z aktywnością adrenergiczną, wpływem przeciwzapalnym, redukującym stężenie lipidów, modulującym poziom witamin (C, E), antyoksydantami, do prekursorów aminokwasów NO, L-argininy, oraz być może antybiotykami. Wskutek podawania ACE-blokerów u chorych przed włączeniem HD stwierdzono niższy poziom markerów zapalnych – TNF- α oraz CRP.

Wpływ statyn, na przykładzie prowastatyny, wykazującej działanie „plejotropowe” przeciwzapalne, uważany jest za jeden z argumentów potwierdzających udział procesów zapalnych w patogenezie pogarszającej się funkcji nerek oraz w rozwoju zmian naczyniowych u osób z obniżeniem funkcji nerek i chorobą wieńcową [19]. Nowszą generacją statyn, np. ceriwestatyna, wykazuje działanie obniżające stężenie CRP. Badania porównawcze chorych leczonych HD wykazały istotnie niższy poziom biomarkera zapalnego – mieloperoksydazy (MPO), powiązanej ze stresem oksydacyjnym i zmianami układu sercowo-naczyniowego, w grupie leczonej statyną [20].

Korzystne działanie witaminy E u chorych z PNN nie zostało udowodnione. Konieczne jest zwrócenie uwagi na wyrównanie niewydolności krążenia, która jest uznawana za indukującą *per se* proces zapalny.

Jeśli chodzi o leczenie nerkozastępcze, u chorych leczonych HD zalecane jest stosowanie „biokompatybilnych” błon dializacyjnych i „ultraczystego” płynu dializacyjnego. Proponuje się też bardziej swoiste leczenie przeciwciałami przeciw rozpuszczalnym receptorom TNF- α czy agonistami receptora IL-4. Przedstawiono również pracę wskazującą na korzystny wpływ hemofiltracji chorych z PNN, pozwalającej na obniżenie stężenia TNF- α oraz IL-18, związanych z procesem zapalnym, co stwarza szansę na zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie ryzyka pęknięcia blaszki miażdżycowej i redukcję liczby incydentów wieńcowych [21].

Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są nadal główną przyczyną zgonów chorych z PNN, a w grupie po PN prowadzą do zgonu mimo zachowanej funkcji graftu. Istnieje szereg dowodów, takich jak podwyższone poziomy biomarkerów, na istotny udział procesu zapalnego w rozwoju zmian naczyniowych, co wymaga zmiany strategii leczenia. Konieczne jest poszukiwanie nowoczesnych środków wpływających

na poprawę rokowania przez zmniejszenie śmiertelności w przebiegu chorób układu krążenia u osób z uremią.

Piśmiennictwo

1. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl. 3): S5-13.
2. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-9.
3. Knight EL, Rimm EB, Pai JK, et al. Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1897-903.
4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 36-41.
5. Amann K, Ritz E. Microvascular disease – the Cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1493-503.
6. Mcdougall IC. Could anti-inflammatory therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 5): v73-8.
7. Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38.
8. Kalousova M, Sulková S, Fialová L. Glycooxidation and inflammation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2577-81.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2003; 21: 29-36.
10. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 15: 603-11.
11. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 26): S53-66.
12. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4: 1662-8.
13. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 685-90.
14. Eason JD, Wee S, Kawai T. Inhibition of the effects of TNF in renal allograft recipients using recombinant human dimeric tumor necrosis factor receptors. *Transplantation* 1995; 27: 300-5.
15. Bakri RS, Afzali B, Covic A. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant* 2004; 18: 201-4.
16. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 863-70.
17. Zhang L, Kao WH, Berthier-Schaad Y, et al. Haplotype of signal transducer and activator of transcription 3 gene predicts cardiovascular disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2285-92.
18. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Plantinga L, et al. Functional variants in the lymphotoxin-alpha gene predict cardiovascular disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3158-66.
19. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 237-45.
20. Stenvinkel P, Rodríguez-Ayala E, Massy ZA, et al. Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 281-7.
21. Kuo HL, Chou CY, Liu YL, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Ren Fail* 2008; 30: 796-800.