

Ewolucja ryzyka sercowo-naczyniowego w przewlekłej chorobie nerek

Evolution of cardiovascular risk with advancing stages of chronic kidney disease

Piotr Rozentryt, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2009; 6 (3): 279–288



Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest jednym z poważniejszych problemów medycznych. Decyduje o tym jej duże rozpowszechnienie oraz wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Konsekwencją jest duża chorobowość i wysoka śmiertelność. Przewlekła choroba nerek obejmuje 5 kategorii, które zostały wyróżnione w oparciu o obecność markerów uszkodzenia, przede wszystkim albuminurii, i o wielkość estymowanej filtracji kłębuszkowej. Charakter tego podziału sprawia, iż rozpoznanie PChN dotyczy bardzo zróżnicowanego kręgu chorych. Podstawowym wyróżnikiem jest odmienne ryzyko sercowo-naczyniowe.

Przewlekła choroba nerek ma charakter progresywny; w ślad za tym ewolucji podlega także ryzyko sercowo-naczyniowe. Prezentowana praca, poza zdefiniowaniem samego pojęcia przewlekłej choroby nerek i omówieniem jej epidemiologii, wskazuje przede wszystkim na ewolucyjny charakter tej choroby. Autorzy zwracają uwagę na zróżnicowane źródła ryzyka sercowo-naczyniowego na różnych etapach tej choroby, wskazują na potencjalizację ryzyka w kolejnych etapach choroby oraz na modyfikacje czynników ryzyka istniejących na wcześniejszych etapach.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, historia naturalna, czynniki ryzyka, ryzyko sercowo-naczyniowe, ewolucja ryzyka sercowo-naczyniowego.

Definicja przewlekłej choroby nerek i jej epidemiologia

Pojęcie przewlekłej choroby nerek (PChN) opiera się na stwierdzeniu utrzymującej się przez przynajmniej 3 miesiące co najmniej jednej z poniższych nieprawidłowości:

- albuminurii – w ilości powyżej 30 mg albuminy na 1 g wydalanej z moczem kreatyniny lub obecności innych nieprawidłowości składu moczu (leukocyturii, erytrocyturii, wateczkomoczu);
- filtracji kłębuszkowej estymowanej na podstawie empirycznych wzorów o wartości poniżej 60 ml/min*1,73 m²;

Abstract

Chronic kidney disease is one of the most important clinical problems of modern medicine. Its prevalence is high worldwide and it carries significant cardiovascular risk. Consequently, chronic kidney disease is associated with excessive cardiovascular morbidity and mortality. The staging of chronic kidney disease into 5 phases is based on the chronic presence of injury markers in the urine, of which the most important is microalbuminuria, and estimated glomerular filtration rate. The nature of this staging results in large variation of cardiovascular risk within the whole entity. The progressive character of chronic kidney diseases causes evolution of risk markers and cardiovascular hazard at each stage of the diseases.

In the article the definition and epidemiology of chronic kidney disease are briefly described. The authors focus on evolutionary analysis of cardiovascular risk in the disease. They point out sources and character of cardiovascular risk at consecutive stages of chronic kidney disease, paying particular attention to changes of baseline risk factors caused by progress of the diseases. In the final paragraph the article shows amplification of overall risk within the whole natural history of chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, natural history, risk factors, cardiovascular risk, evolution of risk.

- nieprawidłowej struktury nerek udokumentowanej wiarygodnymi badaniami obrazowymi (obecność blizn pozapalnych, kamicy nerkowej, wodonercza, zwężenia warstwy korowej).

Do kategorii przewlekłej choroby nerek zalicza się także sytuacje spełniające powyższe kryteria po przeszczepie nerki.

Zgodnie z propozycją *National Kidney Foundation* [1], PChN dzielona jest na 5 okresów przedstawionych w tabeli I.

Rozpowszechnienie PChN w populacji jest znacznie większe niż sądzono jeszcze przed kilkoma laty, opierając się na badaniach częstości podwyższonego stężenia kreatyniny we

Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Rozentryt, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 273 23 16, e-mail: p.rozentryt@scs.pl

Tab. 1.

Okres	Estymowana filtracja kłębuszkowa	Cechy dodatkowe
1	≥ 90 ml/min*1,73 m ²	A
2	60–89 ml/min*1,73 m ²	A
3	30–59 ml/min*1,73 m ²	B
4	15–29 ml/min*1,73 m ²	B
5	< 15 ml/min*1,73 m ²	B

A – obecne dodatkowe markery uszkodzenia nerek albuminuria lub białkomocznica, krwinkomocznica, waleczkomocznica, cechy uszkodzenia strukturalnego w badaniach obrazowych; B – cechy uszkodzenia jak w punkcie A nie są konieczne do rozpoznania, ale mogą być obecne.

krwi. Badania dorosłych mieszkańców USA szacują częstość PChN w okresach 1–5 na ponad 16,8% populacji i częstość takich rozpoznań w okresie piętnastolecia zwiększyła się o blisko 20% [2]. Ważnym zagadnieniem jest niska świadomość problemu zarówno wśród chorych, jak i personelu medycznego [3]. Dzieje się tak z uwagi na zbyt rzadkie wykorzystywanie w praktyce lekarskiej szacowania filtracji kłębuszkowej obok oznaczania stężenia kreatyniny we krwi. Tymczasem pomimo obniżonej filtracji kłębuszkowej stężenie kreatyniny pozostaje prawidłowe u wielu osób z niską masą mięśniową, osób starszych oraz u kobiet. Problemem jest także zbyt rzadkie oznaczanie albuminurii u chorych wysokiego ryzyka.

Serce – nerki: zależność strukturalno-czynnościowa

Czynność i struktura nerek zależy w decydującym stopniu od czynników genetycznych, rozwoju wewnątrzmacicznego, czynników środowiskowych oraz od funkcji i patologii obecnych w układzie krążenia. W życiu osobniczym pierwsze z wymienionych czynników ujawniają się oczywiście najwcześniej, poprzedzają oddziaływanie czynników środowiskowych i wspólnie z nimi determinują obecność patologii układu krążenia. Zależność taka działa również w przeciwną stronę. Struktura i funkcja układu krążenia uzależniana jest od czynników genetycznych i środowiskowych, a czynność nerek jest jednym z kluczowych determinantów funkcji układu krążenia.

Liczne czynniki genetyczne oraz środowiskowe oddziałują wspólnie na czynność zarówno nerek, jak i układu krążenia. Wymienić tutaj wypada genetycznie uwarunkowane formy nadciśnienia tętniczego, dyslipidemie o podłożu genetycznym czy składnik genetyczny w rozwoju cukrzycy typu 2. Do najistotniejszych, choć niejedynych czynników środowiskowych oddziałujących wspólnie na nerki i układ krążenia, należą dyslipidemia, otyłość i nikotynizm. Pamiętając o złożonych relacjach pomiędzy czynnikami środowiskowymi a nadciśnieniem tętniczym, wspomnieć tutaj należy również o tym ostatnim.

Zależność czynnościowa pomiędzy układem krążenia a nerkami jest bardzo ścisła. Każda patologia układu krążenia silnie oddziałuje na nerki, prowadząc do nieprawidłowej ich czynności. To z kolei wywiera niekorzystny wpływ na układ krążenia, zamykając dodatnie sprzężenie zwrotne przyspieszające destrukcję obu narządów.

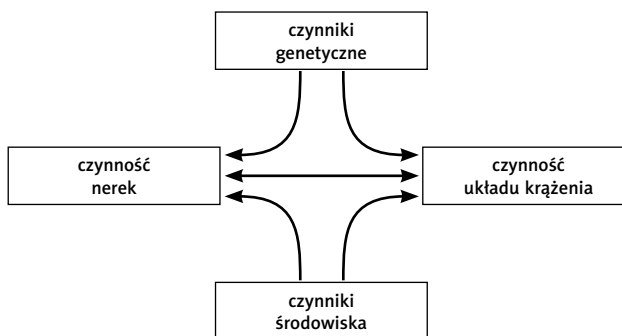
W wielu indywidualnych przypadkach nie da się rozstrzygnąć, co było pierwotnym czynnikiem inicjującym

patologiczny proces w obrębie nerek i układu krążenia, a także która z tych patologii ujawniona została wcześniej. Zależności te przedstawiono na ryc. 1.

Niezależnie od sekwencji wydarzeń, obecność PChN ma bardzo istotne znaczenie, ponieważ jej ewolucja nie tylko dodaje zależne od etapu PChN czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, ale także silnie modyfikuje związek pomiędzy klasycznymi czynnikami ryzyka a rzeczywistym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W pewnych przypadkach reakcja ta ulega odwróceniu i zjawisko to nazywane jest odwróconą epidemiologią.

Cechą charakterystyczną PChN niezależnie od tego, czy powstała ona jako pierwotna choroba nerek, czy też jest skutkiem działania czynników zewnętrznych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i inne), jest zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. W najbardziej zaawansowanym stadium PChN – u chorych dializowanych – ryzyko to zwiększone jest kilkudziesięciokrotnie, a roczna śmiertelność u dializowanego 20-latką zbliżona jest do śmiertelności wśród niedializowanych osób w wieku 80-85 lat [4]. Podstawowymi przyczynami zgonów są przyczyny sercowo-naczyniowe, co dowodzi istnienia w PChN czynników o wysokim stopniu szkodliwości dla struktury i funkcji układu krążenia. Nim jednak dojdzie do etapu wymagającego dializ, chory ewoluuje poprzez kolejne okresy przewlekłej choroby nerek. W tym czasie zachodzą także jakościowe i ilościowe zmiany w profilu czynników ryzyka oddziałujących na układ krążenia.

We wczesnych okresach PChN obecność klasycznych czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć, dyslipidemia, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory czy cukrzyca typu 2, pozwalają w ogromnym stopniu wyjaśnić rzeczywiste ryzyko sercowo-naczyniowe [5]. W bardziej zaawansowanych etapach PChN inne, tak zwane nietradycyjne czynniki ryzyka, takie jak dysfunkcja śródbłonna, zapalenie, stres oksydacyjny, przeciążenie objęściowe, pobudzenie sympatycznego układu nerwowego, zaburzenia równowagi wapniowo-fosforanowej, niedokrwistość i wyniszczenie, zaczynają odgrywać bardziej istotną rolę, a związek tradycyjnych czynników z chorobowością i śmiertelnością staje się mniejszy lub wręcz się odwraca [6]. Niniejszy artykuł jest próbą ewolucyjnego spojrzenia na najważniejsze czynniki ryzyka obecne u osób z PChN.



Ryc. 1. Związki pomiędzy czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, czynnością nerek i układu krążenia

Dynamika PChN a ewolucja chorób układu krążenia

Choroby nerek mają zróżnicowaną dynamikę. Część pierwotnych chorób nerek, na przykład niektóre postaci kłębuszkowych zapaleń nerek, szybko prowadzą do znacznego uszkodzenia nerek, upośledzenia filtracji i mocznicy. Pacjenci z takimi schorzeniami trafiają przede wszystkim na oddziały nefrologii, gdzie w razie nieskuteczności swoistego leczenia poddawani są dializom. Jedynie u małego odsetka spośród nich rozwijają w tym czasie patologie układu krążenia wymagające leczenia specjalistycznego (ostre zespoły wieńcowe, udar). Jedynym wyjątkiem są różne formy ostrej niewydolności serca, których częstość może być znacząco większa. Patologie te pojawiają się szczególnie często w okresie późniejszym u pacjentów już poddawanych dializom i są one podstawową przyczyną ich śmiertelności. Ewolucję taką zobrazowano na ryc. 2. Na rycinie tej grubość strzałki reprezentuje prawdopodobieństwo ewolucji określonych patologii.

W innych przypadkach, w których w nerkach pojawia się proces patologiczny (zwykle wtórny do choroby ogólnoustrojowej), czynność nerek modyfikowana jest wolno i ewolucja ryzyka jest odmienna. Powoli pogarszająca się czynność nerek powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Dzieje się tak poprzez modyfikację istniejących i dodawanie nowych czynników, specyficznych dla pogarszającej się czynności nerek. W związku z powolnym procesem niszczenia nerek czynniki te działają długotrwale na układ krążenia, co klinicznie manifestuje się rosnącym odsetkiem zachorowań i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjent chory na nerki staje się pacjentem przede wszystkim kardiologicznym. Bardzo często przyczyna dużego ryzyka sercowo-naczyniowego w postaci PChN długo nie jest rozpoznawana i grupa takich chorych jest znacznie liczniejsza niż w przypadku opisanym poprzednio. Potwierdzają to badania epidemiologiczne. W jednym z nich obejmującym 65 604 chorych w stadium 2. i 3. PChN udokumentowano, iż prawdopodobieństwo progresji choroby do mocznicy jest znacznie mniejsze niż ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej [7]. Do chorób o powolnym niekorzystnym wpływie na nerki należą przede wszystkim cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Opisaną powyżej ewolucję przedstawiono na ryc. 3.

Komponenty ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN

Uwarunkowania genetyczne

Poznano cały szereg mutacji genetycznych sprzyjających rozwojowi patologii sercowo-naczyniowych u chorych z PChN. Wymienić można mutację w zakresie genów kodujących receptory β 1-adrenergiczne, enzym konwertujący angiotenzynę I, niektóre interleukiny [8]. Znaczna większość spośród nich odgrywa także rolę pozwalającą na rozwój takich patologii w populacji ogólnej, dlatego ich obecność nie jest szczególnym wyróżnikiem.

Konsekwencje niedożywienia płodowego – programowanie płodowe

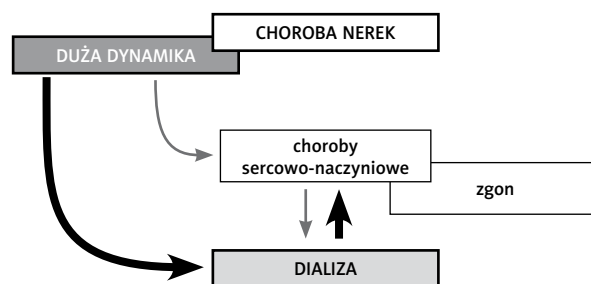
Związek między warunkami rozwoju płodowego, niską urodzeniową masą ciała a ryzykiem rozwoju PChN i jej specyficznych powikłań zauważono już dawno [9]. Niedożywienie wewnątrzmaciczne powoduje zmianę programowania płodowego, to jest zjawiska, w ramach którego dochodzi do odmienności budowy i czynności wielu narządów. Najwrażliwszymi narządami na zmiany warunków rozwoju płodowego są mózg i nerki [10]. Niedożywienie płodowe zmniejsza liczbę czynnych nefronów [11]. Prowadzi to do hiperfiltracji pozostałych nefronów, nasila proces szklwienia kłębuszków nerkowych i zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego w dalszym etapie życia. Nadciśnienie tętnicze poprzez bezpośredni niekorzystny wpływ na układ krążenia i pośrednio poprzez przyspieszoną destrukcję nefronów zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

Niedożywienie płodu wpływa także na strukturę i czynność trzustki oraz mięśni, co przekłada się na zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia [12]. Cukrzyca jest jednym z najistotniejszych czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

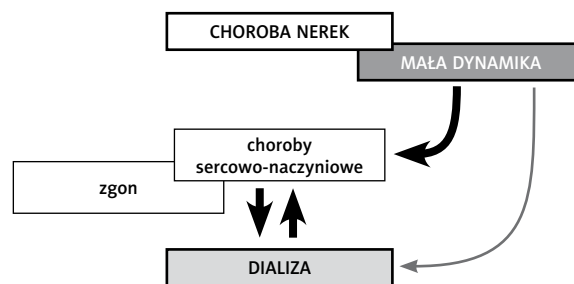
Opisane zjawiska programowania płodowego są najwcześniejszymi, potencjalnie modyfikowalnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, których źródeł upatrywać należy w nerkach [13].

Pogłębianie PChN przez choroby towarzyszące; modyfikacja czynników ryzyka

Niezależnie od stopnia rozwoju nerek i liczby nefronów zdeterminowanych w czasie rozwoju płodowego za postę-



Ryc. 2. Ewolucja patologii nerek i układu krążenia dla nefropatii o dużej dynamice progresji do mocznicy



Ryc. 3. Ewolucja patologii nerek i układu krążenia dla nefropatii o małej dynamice progresji do mocznicy

pujące uszkodzenie nerek odpowiedzialne są choroby, które jednocześnie niezależnie zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Wymienić tu należy otyłość, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię oraz palenie tytoniu [14–16].

Obecność zmniejszonej liczby nefronów sprzyja wcześniejszemu ujawnianiu przez wymienione patologie przewlekłej choroby nerek. Po ujawnieniu się PChN następuje nie tylko amplifikacja ryzyka sercowo-naczyniowego, ale także modyfikacja dotychczas istniejących czynników ryzyka. Przykładem takiej sytuacji może być samoistne nadciśnienie tętnicze, któremu często towarzyszy insulinooporność [17]. Zjawisko to pojawia się także nawet na wczesnych etapach PChN [18], co wspólnie może prowadzić do nasilenia hiperinsulinemii i do rozwoju cukrzycy typu 2. Ta ostatnia nie tylko zmienia charakter nadciśnienia tętniczego na niskoreninowy ze zwiększoną objętością płynu zewnątrzkomórkowego [19], ale także powoduje modyfikację istniejącej dyslipidemii. Dochodzi do rozwoju lub modyfikacji istniejącej wcześniej dyslipidemii i powstawania tak zwanej aterogennej dyslipidemii. Jej zasadnicze cechy to obecność małych gęstych lipoprotein LDL, przy prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym ich stężeniu, obniżone stężenie lipoprotein HDL, zwiększone stężenie triglicerydów oraz obecność nasilonej lipemii popositkowej [20]. Obecność takiej aterogennej dyslipidemii zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

Rozwój cukrzycy typu 2 i wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego zmuszają lekarza do modyfikacji terapii w celu uzyskania niższych wartości ciśnienia tętniczego. Oznacza to konieczność stosowania coraz większej liczby leków przeciwnadciśnieniowych, wśród nich także diuretyków i β -adrenolityków. Leki te z wyjątkiem karwedilolu pogłębiają insulinooporność i mogą oznaczać konieczność insulinoterapii. Leczenie β -adrenolitykami i insuliną prowadzi z kolei do zwiększenia masy ciała [21]. Jest to zjawisko niekorzystne, utrudniające leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego oraz powodujące pogłębienie zaburzeń metabolicznych w zakresie gospodarki lipidowej. Wszystko to zwiększa ryzyko rozwoju mikroangiopatii z albuminurią lub jawnym białkomoczem oraz bezpośrednio zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

Postęp choroby nerek, pojawienie się albuminurii, a następnie białkomoczu bardzo poważnie zmieniają sytuację. Z jednej strony stają się świadectwem narastającego ryzyka sercowo-naczyniowego, a z drugiej ich obecność przyczynia się do powstawania jakościowo odmiennych, nowych czynników ryzyka. Pewnym modyfikacjom podlegają także dotąd istniejące klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Albuminuria, białkomocz, zespół nerczycowy jako czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Starsze koncepcje patofizjologiczne upatrywały w obecności niewielkich ilości albumin w moczu dowodu na uszkodzenie nerek. Sądzono, iż albuminuria dokumentuje uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Obecnie

uznaje się, iż albuminuria jest raczej konsekwencją uogólnionego uszkodzenia śródbłonna, a dysfunkcja bariery filtracyjnej kłębuszka jest jedynie składową tego globalnego procesu. Jest to tak zwana hipoteza Steno [22]. Zgodnie z tą koncepcją albuminuria odzwierciedla ogólnoustrojowy proces uszkodzenia tętnic, który powoduje przyspieszenie miażdżycy naczyń i jej konsekwencji klinicznych.

Współcześnie albuminurię rozpoznaje się, gdy ilość albumin w przygodnym moczu w przeliczeniu na 1 gram wydalanej z moczem kreatyniny przekracza 30 mg. Obecność takich ilości albumin nazywa się niefortunnie mikroalbuminurią (wydalanie albumin w mikroilościach, a nie wydalanie mikroalbumin). Dla uniknięcia nieporozumień powinno się używać nazwy albuminurii z podaniem jej wartości.

Wsparcie dla hipotezy Steno są spostrzeżenia z licznych badań epidemiologicznych dokumentujących skojarzenie albuminurii z czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak starszy wiek, płeć męska, nadwaga lub otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, procesy zapalne, dyslipidemia [23], oraz z zaawansowaniem morfologicznym miażdżycy [24].

Obecność albumin w moczu skorelowana jest również z wieloma uznanymi markerami zwiększonego ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wymienić tu można insulinooporność [25], podwyższone stężenie NTproBNP [26], cystatyny C [27], homocysteiny [28] i markerów zapalnych [29], zwiększoną szybkość fali tętna [30] i obecność przerostu lewej komory [31]. Niezależnie jednak od obecności wymienionych powyżej markerów albuminuria wiązała się zawsze ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością.

Dla przykładu, w brytyjskim badaniu Epic-Norfolk obejmującym prawie 21 000 osób powyżej 40. roku życia, albuminuria niezależnie od obecności uznanych czynników ryzyka wiązała się w perspektywie około 6 lat z ponad 100-proc. wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego i blisko 50-proc. wzrostem ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn [32]. Wyniki badania przeprowadzonego w populacji potomków pierwotnych uczestników badania Framingham sugerują z kolei, iż wydalanie albumin z moczem może być markerem bardzo wczesnego etapu rozwoju uszkodzenia naczyń. W badaniu tym wykazano bowiem, że obecność nawet bardzo małych ilości albumin w moczu, poniżej progu rozpoznawania mikroalbuminurii u osób bez klinicznych objawów choroby niedokrwiennej, bez cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [33].

Rozpowszechnienie albuminurii jest duże. W badaniach populacyjnych obejmujących 40 856 osób zamieszkujących północną Holandię (badanie PREVEND) obecność albuminurii wykazano u 7,2%. Podkreślić należy, iż u większości z nich (6,6%), albuminurii nie towarzyszyła cukrzyca typu 2 ani nadciśnienie tętnicze. Wskazuje to, iż podłożem albuminurii są zjawiska niezwiązane bezpośrednio z nadciśnieniem tętniczym ani cukrzycą [34].

Badania patofizjologiczne sugerują, iż ogniwem łączącym albuminurię z miażdżycą i jej powikłaniami może być uogólniona dysfunkcja śródbłonna. Śródbłonek poprzez

produkcję głównie tlenu azotu i innych substancji o charakterze para- i endokrynnym decyduje o adhezji leukocytów, aktywacji płytek, fibrynolizie, utrzymaniu napięcia ściany naczyniowej, działaniach antyzapalnych i antyproliferacyjnych. Utrata tych funkcji przyczynia się do postępu miażdżycy oraz zwiększonej przepuszczalności ścian naczyń mikrokrążenia. Na poziomie nerek zjawisko to objawia się albuminurią.

Przesączenie albumin i ich wchłanianie w cewkach nefronu indukuje proces zapalny i prowadzi do coraz głębszego uszkodzenia struktur nefronu [35]. Zjawisko to wraz z postępowaniem choroby współistniejącej z albuminurią, na przykład cukrzycy typu 2 czy nadciśnienia tętniczego, prowadzi do postępującej destrukcji bariery filtracyjnej kłębuszków i nasilania się białkomoczu. Albuminuria przekształca się w proteinurię, a przy dużym nasileniu wydalania białka z moczem – w zespół nerczycowy. Patogeneza białkomoczu o tak znaczącym nasileniu jest różna w zależności od przyczyny wywołującej uszkodzenie kłębuszków. Inna jest w przypadku glomerulopatii pierwotnych, odmienna w przypadku glomerulopatii wtórnych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy amyloidozę. Niezależnie od tych różnic białkomocz o nasileniu wywołującym zespół nerczycowy powoduje istotne modyfikacje istniejących już czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i indukuje powstanie szeregu nowych.

Białkomocz wiąże się z wewnątrznerkową aktywacją układu renina – angiotensyna – aldosteron [36], co powoduje istotne zmiany hemodynamiki wewnątrz kłębuszka, hiperfiltrację i postępującą utratę filtracji. Ważną rolę w tym procesie odgrywa zwiększony stres oksydacyjny i proces zapalny [37, 38]. Znacząca utrata białka z moczem prowadzi do hipoalbuminemii i – na drodze nie do końca zrozumiałych mechanizmów – do złożonych zmian metabolizmu lipidów [39]. Dochodzi do wzrostu stężenia triglicerydów oraz spadku stężenia lipoproteiny HDL. Proporcjonalnie do wielkości białkomoczu modyfikowana jest także funkcja lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Upośledzeniu ulegają przede wszystkim jej funkcje przeciwzapalne, maleje także zdolność tej lipoproteiny do odbierania cholesterolu ze ściany naczyniowej [40]. Wzrasta z kolei poziom proaterogennej lipoproteiny Lp(a) [41]. Wszystkie z wymienionych zmian powodują wzrost aterosklerozy osocza i zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Mimo zwiększonej produkcji biodostępność tlenu azotu – kluczowego regulatora funkcji naczyń – zmniejsza się [42]. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest proporcjonalny do nasilenia białkomoczu wzrost syntezy asymetrycznej pochodnej metyloargininy (ADMA), która jest endogennym inhibitorem tlenu azotu [43]. Przyczynia się to do pogłębienia dysfunkcji śródbłonna, zwiększa podatność naczyń na działanie czynników szkodliwych i zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju miażdżycy.

Białkomocz prowadzi także do utraty wielu istotnych związków drobnocząsteczkowych i wynikających stąd zmian metabolicznych. U chorych z zespołem nerczycowym obserwuje się wzmożoną utratę transferyny i erytropoetyny, co skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju niedokrwistości

[44], szczególnie u kobiet [45]. Podobnie – utrata z moczem może być odpowiedzialna za niskie stężenie 25-OH witaminy D₃ i wzrost stężenia fosforanów [46]. Obie te nieprawidłowości skojarzone są ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększoną śmiertelnością [47, 48]. W końcu wspomnieć należy o wielokierunkowych zmianach w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, które przyczyniają się do zwiększenia ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych zarówno w zbiornikach żylnych, jak i tętniczych układu krążenia i do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [49].

Zmniejszona filtracja kłębuszkowa jako źródło dodatkowego ryzyka i czynnik modyfikujący klasyczne czynniki ryzyka

W środowiskach lekarzy różnych specjalności wciąż dominuje pogląd, iż usunięcie jednej nerki (przy zachowanej czynności drugiej nerki) nie prowadzi do istotnych klinicznie konsekwencji. W ostatnim czasie pogląd ten jest podważany przez wyniki eksperymentów na zwierzętach i dane epidemiologiczne. Eksperymenty prowadzone na zwierzętach wskazują, iż po usunięciu jednej nerki u szczurów szybko następuje proces włóknienia serca, pogorszenie jego funkcji rozkurczowej, a następnie skurczowej. Wszystko to przy nieznacznie zmniejszonej filtracji, braku nadciśnienia tętniczego, cech nadmiernej retencji płynów czy neuroaktywacji [50]. Dane epidemiologiczne wskazują z kolei na zwiększanie się ryzyka sercowo-naczyniowego u zdrowych ludzi w obserwacji 10-letniej już przy filtracji poniżej 90 ml/min*1,73 m² [51] (usunięcie 1 nerki pozostawia filtrację poniżej tego poziomu). Efekt ten pozostaje niezależny od innych znanych czynników ryzyka. Podobne wyniki obserwowano w różnych populacjach, na przykład po zawale serca w obserwacji wewnątrzszpitalnej [52]. Z kolei ostatnio opublikowany przegląd 84 publikacji obejmujących ponad 500 000 osób z PChN wskazuje na bezdyskusyjny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego poniżej filtracji 75 ml/min*1,73 m² [53]. Ryzyko to rośnie w sposób ciągły w miarę zmniejszania się filtracji, tak iż u chorych, którzy dożywają do etapu leczenia dializami, w większości występują czynniki ryzyka ekwiwalentne z chorobą wieńcową, objawy tej choroby lub objawy niewydolności serca [54, 55].

Przytoczone prace wskazują, jak istotnym czynnikiem wpływającym na chorobowość i śmiertelność jest utrata filtracji kłębuszkowej. Mechanizmy wyjaśniające związek pomiędzy redukcją filtracji kłębuszkowej a ryzykiem sercowo-naczyniowym nie są poznane. Nerki są głównym regulatorem objętości płynów ustrojowych oraz ich składu biochemicznego. Regulacja ta zachodzi z zaangażowaniem bardzo wielu mechanizmów endokrynnych, ale także auto- i parakrynnych. Przy dzisiejszej wiedzy nie da się rozstrzygnąć, na ile szkodliwa jest aktywacja rozmaitych mechanizmów homeostatycznych, na ile zaś zmiany objętości przestrzeni wodnych i składu płynów ustrojowych powodowane przez malejącą filtrację. Nie da się wskazać pojedynczego związku czy grupy związków odpowiedzialnych za obserwowany wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Przytoczone powyżej wyniki badań sugerują, iż zmiany w składzie płynów ustrojowych czy czynności systemów warunkujących metabo-

lizm, w tym szczególnie metabolizm naczyń i serca, następują dużo wcześniej – w miarę zmniejszania się sprawności wydalniczej nerek – niż nam się pierwotnie wydawało.

Badania biochemiczne dokumentują bardzo liczne zmiany w składzie płynów ustrojowych u chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową. Wymienić tutaj można substancje rozpuszczalne w wodzie, takie jak fosforany, pochodne guanidynowe, w tym symetryczne i asymetryczne dwumetylowe pochodne argininy (SDMA i ADMA), substancje silnie wiążące się z białkami, takie jak homocysteina, pochodne indolowe, siarczany krezylu, pochodne kwasu fenylooctowego, kończąc na tak zwanych średnich cząsteczkach. Do tych ostatnich zaliczyć można parathormon, produkty glikacji i oksydacji białek, polifosforany, cytokiny, rezystynę, leptynę i szereg innych [56]. Działanie tych związków powoduje różne zmiany na poziomie funkcjonowania naczyń i serca, od aktywacji zapalnej, poprzez dysfunkcję śródbłonna, przebudowę i przerost lewej komory oraz tętnic, skończywszy na wytworzeniu przewlekłego procesu zapalnego, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, niedokrwistości, katabolizmu białkowego i postępującego wyniszczenia.

Warto zwrócić tutaj uwagę na głębokie zmiany zachodzące w klasycznych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego wraz z postępującą utratą filtracji kłębuszkowej. Zmniejszanie się możliwości regulacji objętości płynów powoduje stopniowe zwiększanie się czynnika objętościowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego [57]. Z drugiej strony dotknięte hiperfiltracją nerki, które są siedliskiem ważnych receptorów autonomicznego układu nerwowego monitorujących hemodynamikę układu krążenia, stają się powodem aktywacji sympatycznej i wazokonstrykcji. W aktywacji tej uczestniczy układ renina – angiotensyna – aldosteron [58]. Te i inne mechanizmy, między innymi śródbłonkowe, są powodem wzrostu ciśnienia tętniczego u chorych z postępującą utratą filtracji kłębuszkowej.

Wraz z postępującą utratą nefronów i spadkiem filtracji kłębuszkowej zmienia się także charakter dyslipidemii. W bardziej zaawansowanych okresach PChN mamy zwykle do czynienia z głębokimi zmianami metabolizmu lipoprotein, co skutkuje zmniejszeniem stężenia lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), wzrostem stężenia triglicerydów, umiarkowanym zwiększeniem stężenia lipoproteiny o małej gęstości (LDL). Zwiększa się także stężenie remnantów chylomikronów, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i lipoproteiny Lp(a) [59]. Charakter dyslipidemii może być także dodatkowo modyfikowany przez obecność mniej lub bardziej nasilonego białkomoczu oraz cukrzycy [59, 60].

Zjawisko odwróconej epidemiologii

W populacji ludzi zdrowych szczegółowo poznano relacje pomiędzy różnymi parametrami fizjologicznymi a śmiertelnością. Dla przykładu, zależność pomiędzy indeksem masy ciała a śmiertelnością w przytłaczającej większości badań epidemicznych ma kształt krzywej J, ze wzrostem śmiertelności powyżej BMI = 25 kg/m² [61, 62]. W niektórych badaniach zależność ta ma charakter krzywej U ze wzrostem śmiertelności także dla wartości BMI < 18–19 kg/m² [63].

U chorych z obniżoną filtracją zależność ta ma kształt odmienny. Wraz ze wzrostem BMI zauważalny jest spadek śmiertelności i zależność ta u dializowanych utrzymuje się nawet w znacznej otyłości z BMI > 45 kg/m² [64]. U osób z mniejszym zaawansowaniem choroby nerek również wykazano istnienie opisanej wyżej zależności [65]. Co bardzo uderzające, w obu opisanych grupach chorych obserwowano także bardzo znaczący wzrost ryzyka śmiertelności przy niskich wartościach BMI.

Odwrócona epidemiologia nie dotyczy tylko indeksu masy ciała. Podobną odmienność zaobserwowano w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL [66]. W odróżnieniu od populacji ogólnej, w której śmiertelność maleje odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego, wśród dializowanych najmniejsze ryzyko notowane jest dla chorych z wartościami pomiędzy 160–200 mg/dl. Ponownie zależność ta zauważalna jest także u chorych niepoddawanych jeszcze dializom [67].

Analogiczne zależności zaobserwowano w przypadku skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W dużym badaniu obejmującym ponad 40 000 pacjentów poddawanych dializom zmierzone przed zabiegiem dializy skurczowe ciśnienie tętnicze w zakresie wartości 160–189 mm Hg wiązało się z najmniejszą śmiertelnością [68].

Przyczyny zjawiska odwróconej epidemiologii nie są jednoznacznie wyjaśnione. Nie jest to także zjawisko ograniczone do chorych z PChN. Obserwowane jest także u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością serca, u osób w podeszłym wieku. Cechą wspólną łączącą wymienione stany jest przewaga procesów katabolizmu nad anabolizmem z postępującym wyniszczeniem. Stawia się hipotezy, iż odwrócona epidemiologia może być odzwierciedleniem większego zagrożenia spowodowanego katabolizmem u osób z mniejszymi rezerwami białkowymi i energetycznymi [69].

Nietradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z PChN

Poza obecnością tradycyjnych czynników ryzyka, które ulegają różnorodnym modyfikacjom w miarę progresji PChN, u większości pojawiają się inne czynniki związane z PChN. Czynniki te niejednokrotnie pozostają ze sobą patofizjologicznie powiązane, jednakże stanowią niezależne czynniki obciążające rokowanie.

Jednym z takich czynników jest zapalenie. Nie jest to czynnik specyficzny dla PChN, choć w schorzeniu tym jego częstość i nasilenie jest większe niż w populacji ogólnej. Pojawia się wcześniej w ewolucji PChN, często pozostaje w związku z obecnością albuminurii. Przyczyny zapalenia u osób z PChN są bardzo różnorodne i mogą zarówno mieć swoje źródło w chorobie podstawowej związanej z PChN, na przykład w kolagenozie, jak i zależeć od chorób towarzyszących, takich jak miażdżyca, choroby przyzębia, otyłość, infekcje *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* czy tuberkuloza, oraz być warunkowane przez zjawiska patofizjologiczne typowe dla PChN. Wśród nich najistot-

niejsze to stres oksydacyjny, szczególnie nasilony podczas leczenia nerkozastępczego, zaburzenia wapniowo-fosforanowe, niedokrwistość, bioniezgodność błon dializacyjnych czy obecność przetoki do dializ [70, 71]. Obecność zapalenia może być rozpoznana za pomocą tradycyjnych biomarkerów, takich jak CRP czy interleukina-6, ale także za pomocą cząstek prawdopodobnie silniej odzwierciedlających zapalenie w obrębie naczyń, takich jak pentraksyna-3 [72]. Jej stężenie w PChN zwiększa się i niezależnie od stężenia CRP związane jest z gorszym rokowaniem [73]. Z obecnością procesu zapalnego wiąże się przewlekły katabolizm prowadzący do wyniszczenia [74]. Jego nasilenie można mierzyć za pomocą prostych biomarkerów, takich jak stężenie albuminy we krwi. Niskie stężenie albumin we krwi jest jednym z najbardziej obciążających czynników rokowniczych w PChN [75].

Kolejnym czynnikiem o wielkim znaczeniu jest stres oksydacyjny. Obecność zwiększonego stężenia izoprostanu F_2 , który jest uznanym markerem zwiększonego stresu oksydacyjnego, udokumentowano już u chorych w stadium 3. PChN [76]. Przyczyny i dokładna charakterystyka biochemiczna zjawisk składających się na zwiększony potencjał oksydacji białek i lipidów u tych chorych jest przedmiotem badań. Niezależnie od jego przyczyn stres oksydacyjny przyczynia się do indukowania procesu zapalnego, przyspiesza proces miażdżycowy, przez co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [77].

Innym nietradycyjnym czynnikiem ryzyka typowym dla PChN są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Ich geneza jest złożona. Pierwotnym ogniwem w ich patogenezie są niedobór kalcitriolu ($1,25\text{-OHD}_3$) – aktywnego metabolitu witaminy D_3 – na skutek zmniejszania się możliwości metabolizowania w nerkach jego prekursora 25-OHD_3 oraz postępująca retencja fosforanów wynikająca ze zmniejszających się możliwości wydalniczych nerek. Nieprawidłowości te prowadzą do zmniejszenia stężenia wapnia i wtórnej nadczynności przytarczyc [78]. Zarówno niedobór kalcitriolu [79], jak i wzrost stężenia fosforanów we krwi [80] związane są niezależnie od siebie ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Kolejnym niedocenianym i stosunkowo mało zbadanym czynnikiem ryzyka jest subkliniczna niedoczynność tarczycy. Obniżone stężenie całkowitej trójiodotyroniny i frakcji wolnej tego hormonu przy prawidłowym stężeniu hormonu tyreotropowego występuje u około 30% chorych z PChN [81]. Nieprawidłowość ta wiązana jest z aktywacją zapalną, a jej obecność niekorzystnie obciąża rokowanie [82].

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych nietradycyjnych czynników ryzyka jest niedokrwistość. Dotyczy ona większości chorych z PChN; szczególnie wcześniej pojawia się u osób z cukrzycą typu 2. Jej geneza związana jest z niedoborem produkowanej przez nerki erytropoetyny oraz z obecnością oporności szpiku na ten hormon, która wynika po części z aktywacji zapalnej, w części związana jest z niedoborem żelaza lub innych mikroelementów [83]. Niedokrwistość prowadzi do przerostu lewej komory i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [84].

Przedstawione powyżej czynniki nie wyczerpują długiej listy nieprawidłowości stanowiących mniej lub bardziej zbadane czynniki ryzyka dla funkcjonowania układu krążenia. Zagadnienie to wyczerpująco umówiono w publikowanych niedawno przeglądach [85, 86].

Ryzyko wynikające z leczenia nerkozastępczego

Podjęcie decyzji o leczeniu dializami nie oznacza redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Większość z czynników ryzyka, które pojawiły się w trakcie ewolucji PChN, występuje nadal. Średnie stężenie substancji gromadzonych w organizmie w związku z dramatycznie zredukowaną filtracją nieco zmniejsza się, pojawiają się natomiast duże i szybkie wskutek cyklicznego dializowania, krótkotrwałe zmiany ich stężeń we krwi i tkankach. Powoduje to postępujące uszkodzenie śródbłonna i nasila patologiczną przebudowę naczyń i serca. Czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe są także aktywacja zapalna związana z kontaktem krwi z błonami dializacyjnymi, kwasica, szybkie zmiany stężenia elektrolitów i objętości wewnątrznaczyniowej, duża zmienność ciśnienia tętniczego, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i niedokrwistość [87, 88]. Istotne znaczenie ma także obecność przetoki do dializ i sposób dializowania. Dla przykładu, zastosowanie hemodiafiltracji zmniejsza ryzyko w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia nerkozastępczego [89]. Podobnie korzystny efekt wywiera wydłużenie czasu dializowania do 12 godz. [90].

Niezależnie jednak od wpływu techniki leczenia nerkozastępczego tradycyjne czynniki ryzyka pozwalają wyjaśnić jedynie około połowę zmienności w zakresie śmiertelności i chorobowości tych pacjentów. Świadczyć to może o istnieniu innych, nieuwzględnianych w modelowaniu ryzyka czynników, które odgrywają bardzo ważną rolę w zwiększaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u dializowanych [88].

Ryzyko wynikające z leczenia po przeszczepie nerki

Podstawową przyczyną chorobowości i śmiertelności po przeszczepie nerki pozostają przyczyny sercowo-naczyniowe [91]. Dzieje się tak pomimo wyeliminowania czynników ryzyka związanych bezpośrednio z dializą oraz znacznego ograniczenia czynników związanych ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową. Przyczyn tej sytuacji można upatrywać w wielu czynnikach. Wymienia się wśród nich choroby towarzyszące sprzed okresu rozwoju PChN, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, czynniki przetrwałe od czasu dializowania oraz pojawiające się po przeszczepie.

Warto zwrócić uwagę na częste występowanie u pacjentów po przeszczepie nerki klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zanikanie zjawiska odwróconej epidemiologii obserwowanego przed przeszczepem nerki.

Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 70% osób po przeszczepie nerki, a jego złożona patogeneza utrudnia leczenie. Wśród jego przyczyn wskazać należy obecność nadciśnienia z okresu przed PChN, związek z jego genezą ma

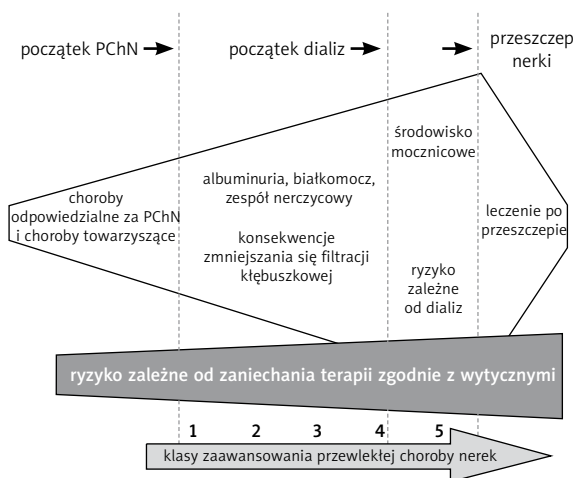
typ choroby nerek i stopień aktywacji układu renina – angiotensyna w natywnej nerce, czynniki związane z wszczepioną nerką, takie jak wiek dawcy, opóźniona czynność graftu, odrzucanie, zwężenie tętnicy nerki wszczepionej, nawrót kłębuszkowej choroby nerek w nerce przeszczepionej, toksyczne działanie leków immunosupresyjnych i wielkość filtracji po przeszczepieniu [92]. Należy zwrócić uwagę, iż celem terapeutycznym w leczeniu nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych jest wartość poniżej 130/85 mm Hg i poniżej 125/75 mm Hg u pacjentów z białkomoczem [93].

Innym czynnikiem o bardzo dużym rozpowszechnieniu po przeszczepie nerki jest dyslipidemia. Częstość jej występowania u biorców nerki szacuje się na 50–60% [94]. Podobnie jak w przypadku nadciśnienia tętniczego jej geneza jest złożona. Należy w tym miejscu wspomnieć o bardzo istotnym wpływie leczenia kortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny i rapamycyną. Wpływ na prawdopodobieństwo jej rozwoju mają także inne leki, takie jak diuretyki i β-adrenolityki, obecność białkomoczu, zmniejszona filtracja kłębuszkowa i otyłość.

Celem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii pozostają wartości cholesterolu LDL < 100 mg/dL, triglicerydów < 150 mg/dL i cholesterolu nie-HDL < 130 mg/dL [94].

Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka po przeszczepie nerki pozostaje otyłość i związane z nią ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych wolnych dotąd od tej patologii. Szacuje się, iż nadwaga lub otyłość występuje u ponad 60% biorców w rok po udanym przeszczepie [95], a ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo* rośnie zależnie od czasu po przeszczepie; 15 lat po zabiegu może dotyczyć nawet blisko 30% chorych [96]. Nowo powstała cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [97].

Wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego istniejących u chorych po przeszczepie wymienić można także obecność białkomoczu, którego częstość szacuje się na 20–40% chorych [98], niedokrwistość, proces zapalny, hiperhomocysteinemię.



Ryc. 4. Ewolucja w czasie i główne składowe ryzyka sercowego u osoby z PChN

Udany, dobrze funkcjonujący przeszczep nerki jest najlepszym sposobem zmniejszenia bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego poddawanego dializom. Mimo to ryzyko to jest po przeszczepie znacząco wyższe niż u osoby bez przewlekłej choroby nerek [99]. Ewolucję w czasie i główne składowe ryzyka sercowego u chorego z PChN przedstawiono na ryc. 4.

Piśmiennictwo

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
3. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
5. Muntner P, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. 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: 529-538.
6. Spiegel DM, Raggi P, Smits G, Block GA. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22: 3568-3572.
7. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047.
8. Liangos O, Balakrishnan VS, Jaber BL; DialGene Consortium. Model for gene-environment interaction: the case for dialysis. *Semin Dial* 2005; 18: 41-6.
9. Lopes AA, Port FK. The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin-dependent diabetes, and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 350-356.
10. Wintour EM, Johnson K, Koukoulas I, Moritz K, Tersteeg M, Dodic M. Programming the cardiovascular system, kidney and the brain – a review. *Placenta* 2003; 24 (Suppl A): S65-71.
11. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr* 2007; 137: 1066-1072.
12. McMillen IC, Robinson JS. Developmental Origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571-633.
13. Gross M-L, Amann K, Ritz E. Nephron number and renal risk in hypertension and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S27-S29.
14. Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 449-453.
15. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients – absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 226-236.
16. Ozsoy RC, van der Steeg WA, Kastelein JJ, Arisz L, Koopman MG. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22: 1578-1786.
17. Addison S, Stas S, Hayden MR, Sowers JR. Insulin resistance and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 319-325.
18. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of Glucose Metabolism in Patients With Early Renal Failure. *Diabetes* 2002; 51: 1226-1232.

19. Savazzi GM, Castiglioni A. Diabetic nephropathy and arterial hypertension: the physiopathological aspects and antihypertensive treatment. *Ann Int Med* 1992; 7: 160-164.
20. Davidson MH, Yannicelli HD. New concepts in dyslipidemia in the metabolic syndrome and diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4: 299-314.
21. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100: 395-404.
22. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
23. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111.
24. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1324-1329.
25. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
26. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, Ito K, Fujii M, Furuta M, Tuchiashi K, Goto H, Nakatani K, Hori Y, Sumida Y, Adachi Y. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2353-2356.
27. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26: 895-899.
28. de Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 42-46.
29. Kshirsagar AV, Bombardieri AS, Bang H, Gerber LM, Vupputuri S, Shoham DA, Mazumdar M, Ballantyne CM, Kshirsagar J. Association of C-Reactive Protein and Microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 101: 401-406.
30. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1942-1952.
31. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense H-W, Loewel H, Erdmann J, Schunkert H. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2780-2787.
32. Yuyun MF, Khaw K-T, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 189-198.
33. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-975.
34. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE; Preved Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519-526.
35. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int* 2006; 69: 440-449.
36. Bos H, Laverman GD, Henning RH, Tiebosch AT, de Jong PE, de Zeeuw D, Navis G. Involvement of renal ACE activity in proteinuria-associated renal damage in untreated and treated adriamycin nephrotic rats. *J Renin Ang Aldo Sys* 2003; 4: 106-112.
37. Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2945-2952.
38. Kuusniemi A-M, Lappato R, Holmberger C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney Int* 2005; 68: 121-132.
39. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, Jjones H, Staprans I, Kaysen GA. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 179-189.
40. Kaysen GA, Eiseleich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 538-548.
41. De Sain-Van Ded Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, Gadellaa MM, Voorbij H, Stellaadr F, Koomans HA, Rabelink RJ. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1474-1481.
42. Bevers LM, van Faassen EE, Vuong TD, Ni Z, Boer P, Koomans HA, Braam B, Vaziri ND, Joles JA. Low albumin levels increase endothelial NO production and decrease vascular NO sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3443-3449.
43. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyleten T, Cakir E, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 388-395.
44. Vaziri ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1-8.
45. Maehr N, Neyer U, Prischl F, Kramar R, Mayer G, Kronenberg F, Lhotta K. Proteinuria and hemoglobin levels in patients with primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 424-431.
46. Feinstein S, Becker-Cohen R, Ringt C, Frishberg Y. Hyperphosphatemia is prevalent among children with nephrotic syndrome and normal renal function. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1406-1412.
47. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-1637.
48. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-2633.
49. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. Results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117: 224-230.
50. Martin FL, Huntley BK, Korinek J, Harders GE, Oehler E, Chen HH, Cataliotti A, Burnett JC Jr. New insights into the kidney-heart connection: mild renal insufficiency induces cardiac fibrosis and diastolic dysfunction followed by late systolic impairment. *Circulation* 2008; 118: S-334-S-335.
51. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-483.
52. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570.
53. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 1048-1056.
54. Kottgen A, Russel SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1307-1315.
55. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 37-45.
56. Vanholder R, Van Laecke S, Verbeke S, Glorieux G, Van Biesen W. Uraemic toxins and cardiovascular disease: in vitro research versus clinical outcome studies. *NDT Plus* 2008; 1: 2-10.
57. Sica DA. The kidney and hypertension: causes and treatment. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 541-548.
58. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251-287.
59. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375-2384.
60. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336: 1185-1189.
61. Kushner RF. Body weight and mortality. *Nutr Rev* 1993; 51: 127-136.
62. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.

63. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32: 563-565.
64. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070-3080.
65. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 581-591.
66. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *JAMA* 2004; 291: 451-459.
67. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 304-311.
68. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population. The 58th Annual Fall Conference and Scientific Sessions. *Hypertension* 2005; 45 [part 2]: 811-817.
69. Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 89E-103E.
70. Joffe R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JP, Perez-Garcia R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S274-S280.
71. Merino A, Nogueras S, Buendia P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, Martin-Malo A, Aljama P. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 83-88.
72. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schroder M, Pommer W, Fischer C, Becker H, Muller C, Schindler R. Pentraxin 3 is elevated in hemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2224-2229.
73. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbueger O, Barany P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME. Plasma pentraxin 3 in chronic kidney disease patients: Associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 889-897.
74. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 162-167.
75. Lo WK. Serum parameters, inflammation, renal function and patient outcome. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 152-155.
76. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelstahl J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1009-1016.
77. Zalba G, Fortuna A, Draz J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2686-2690.
78. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 770-779.
79. Inaguma D, Nagaya H, Hara K, Tatematsu M, Shinjo H, Suzuki S, Mishima T, Kurata K. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 126-131.
80. Phelan PJ, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon PJ. The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 2008; 30: 423-429.
81. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 1047-1052.
82. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 538-544.
83. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky MS, Singh AK. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 782-790.
84. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (12 Suppl 3): S262-266.
85. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature* 2008; 451: 949-952.
86. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbueger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-521.
87. Remppis A, Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. *Semin Dial* 2008; 21: 319-325.
88. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol* 2005; 25: 358-362.
89. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R, on behalf of the RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2337-2343.
90. Bergman A, Fenton SS, Richardson RM, Chan CT. Reduction in cardiovascular related hospitalization with nocturnal home hemodialysis. *Clin Nephrol* 2008; 69: 33-39.
91. USRDS: Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
92. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkenen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-1081.
93. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 25-26.
94. Kasiske BL. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1576-1581.
95. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 480-487.
96. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33 [Suppl]: 85-185.
97. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Pinera C, Herraiz I, Arias M. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 700-705.
98. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: A new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: III47-III51.
99. USRDS: Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005. Available at: http://www.usrds.org/2005/slides/html/06_morb_morte_05_files/v3_document.htm. 2007.