

Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu)

Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis (MIA Syndrome) in ESRD Patients

Murat Demir¹, H. Zeki Tonbul²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Isparta

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Konya

ÖZET

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon, inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimine sık rastlanmaktadır. Her üç parametre de son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. SDBY hastalarının yüksek proinflatuar sitokin düzeylerine ve yüksek CRP (C-reaktif protein) düzeyine sahip olduğu bilinmektedir. 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından ortaya atılan MIA sendromunun veya hipotezinin temelini; SDBY hastalarında artmış serum proinflatuar sitokin düzeyleri ile bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve başlıca morbidite ve mortalite nedeni olan akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki oluşturmaktadır. MIA sendromunun komponentlerinin artmasıyla SDBY hastalarında morbidite ve mortalite artmakta ve yaşam süresi azalmaktadır. Bu nedenle SDBY hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimi ile etkin mücadele edilmesinin morbiditeyi ve mortaliteyi azaltacağı ve yaşam süresini uzatacağı düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: ateroskleroz, inflamasyon, malnütrisyon, MIA sendromu

ABSTRACT

Malnutrition, inflammation and accelerated atherosclerosis are common in end-stage renal disease (ESRD) patients. All these parameters are the causes of morbidity and mortality in this population. It is known that ESRD patients had a high level of pro-inflammatory cytokine and serum C-reactive protein. MIA syndrome was defined as the interaction between increased pro-inflammatory cytokine and malnutrition and atherosclerosis in ESRD patients by Stenvinkel et al in 2000.

As the components of MIA syndrome increase, the morbidity and mortality increase and survival decreases in ESRD patients. For this reason it is supposed that morbidity and mortality would decrease and survival would increase with the treatment of malnutrition, inflammation and atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, malnutrition, MIA syndrome

2005;14 (4) 160-165

Giriş

Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, böbrek yetmezliği olan ve/veya renal replasman tedavisi alan hastalarda ayrı ayrı morbidite ve mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. İlk kez 1998 yılında Bergström, inflamasyonun bir göstergesi olan serum C-reaktif proteinin (CRP), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)

hastalarında sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu tespit etmiştir (1). 2000 yılında Stenvinkel ve arkadaşları tarafından ortaya atılan MIA sendromunun veya hipotezinin temelini, SDBY hastalarında artmış serum pro-inflatuar sitokin düzeyleri ile bu hastalarda sıklıkla görülen malnütrisyon ve başlıca morbidite ve mortalite nedeni olan akselere ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki oluşturmaktadır (2). SDBY hastalarında MIA sendromunun bir, iki veya her üç komponenti de bulunabilir (3).

Malnütrisyon

Malnütrisyon, yetersiz, aşırı veya dengesiz alınan protein, enerji veya diğer besinlerin doku, tüm vücut fonksiyonları ve klinik sonuçlar üzerine yaptığı ölçülebilir yan etkilerin oluşturduğu beslenme duru-

Yazışma adresi: Dr. Murat Demir

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çünür, Isparta
Tel: 0 (246) 211 28 86
Faks: 0 (246) 237 17 62
E-posta: drmuratdemir@yahoo.com

Tablo I. İki tip malnütrisyonun özellikleri		
	Tip 1	Tip 2 (MİA Sendromu)
Serum albümin düzeyi	Normal veya düşük	Düşük
Komorbid durum sıklığı	Az	Sık
Diyette protein alımı	Düşük	Normal veya düşük
Protein katabolizması	Azalmış	Artmış
Vücut kitlesi	Düşük	Normal
Serum CRP düzeyi	Normal	Yüksek
Klinik durum	Düşük protein alımı	Ateroskleroz-İnflamasyon
Diyaliz ve beslenme ile düzelme	Evet	Hayır
İnflamasyonun varlığı	Hayır	Evet
Oksidatif stres	Artmış	Artmış

Tablo II. Böbrek yetmezlikli hastalarda inflamasyonun nedenleri		
SDBY'de	Hemodiyalizde	Periton diyalizinde
Sitokin klirensinde azalma	Greft ve fistül infeksiyonları	Peritonitler
Genetik faktörler	Biyo-uyumsuz diyalizat ve membran kullanımı	Biyo-uyumsuz diyalizat kullanımı
Ateroskleroz	Kontamine diyalizat ve endotoksine maruz kalma	Kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma
Persistan infeksiyon varlığı		
Kr. kalp yetmezliği		
AGE birikimi		
AGE: ileri glikolizasyon son ürünleri		

mu olarak tanımlanabilir (4). Prediyaliz ve SDBY hastalarında malnütrisyon görülmektedir. SDBY hastalarının normal aktiviteli bir iş için alması gereken kalori 35-38 kcal/kg/gün'dür. Fakat bu kadar yüksek kalori ihtiyacına rağmen hastalar gerekli olan kaloriyi alamamaktadır (5).

SDBY hastalarında çeşitli faktörler malnütrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu faktörlerin başlıcaları ise; diyet ve üremik semptomlar nedeniyle gıda alımının azalması, artmış istirahat enerjisinin ve artmış katabolizma hızının varlığı, ayrıca diyabet gibi komorbid durumların varlığı, diyaliz sırasında oluşan protein kayıpları ve ülkemiz için önemli olan düşük sosyoekonomik durumdur. Malnütrisyon sıklığı hemodiyaliz (HD) hastalarında %23-76, periton diyalizi (PD) hastalarında ise %18-50 arasında rapor edilmiştir (6-9). Malnütrisyonun tespitinde çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları ise antropometrik ölçümlerin, serum albümin düzeyinin, subjektif global değerlendirmenin (SGA) ve

protein katabolizma hızının (PCR) değerlendirilmesidir (8-10). İdeal bir metottan tekrarlanabilir olması, kolay ulaşılabilmesi ve komorbid durumlardan etkilenmemesi beklenmektedir. Fakat bu metotların hiçbiri ideal bir metot değildir, sadece PCR inflamasyondan en az etkilendiği için ideale yakın bir metot olarak gözükmektedir.

Malnütrisyon tespitinde sıklıkla kullanılan parametre serum albümin düzeyidir. SDBY hastalarında malnütrisyon sıklıkla hipoalbüminemi ile sonuçlanmaktadır. SDBY hastalarında hipoalbümineminin başlıca nedenleri olarak azalmış albümin sentezi, metabolik asidozun varlığı ve eksojen kayıplar gösterilebilir. HD hastaları için seans başına yaklaşık 8-12 g amino asit, PD hastaları için 8-15 g/gün protein kaybı olurken, bu miktar peritonit varlığında 20 g/güne kadar ulaşmaktadır (11,12). Albümin sentezini baskılayan başlıca 3 faktör; metabolik asidozun varlığı, protein alımının azalması ve inflamasyonun varlığıdır (13,14). İnflamasyon varlığında albümin

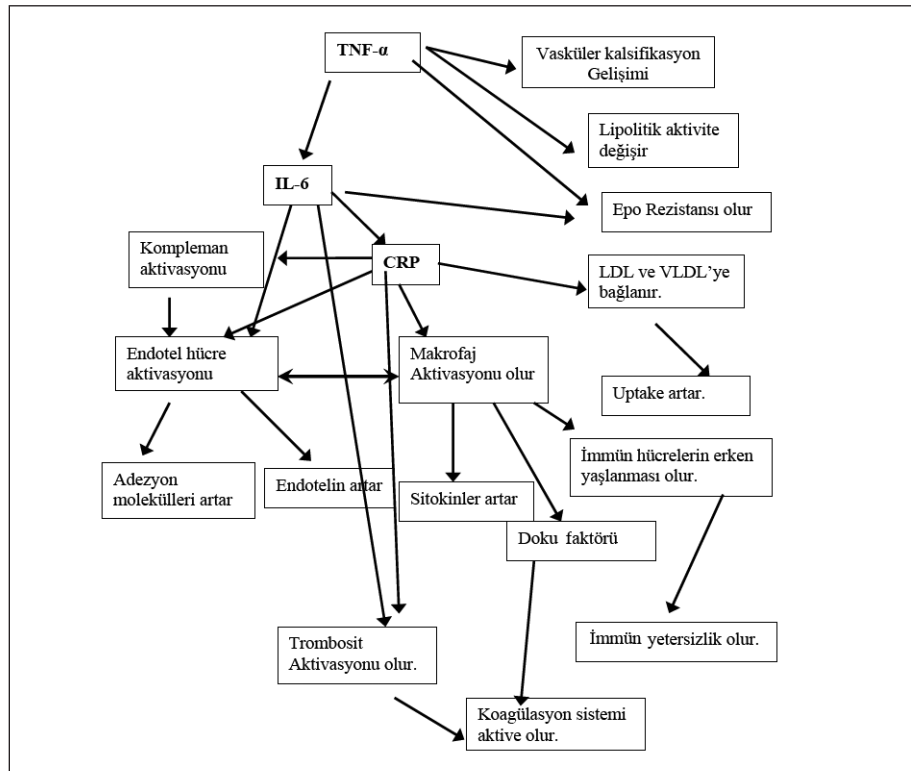
sentezinin hızlı ve etkin şekilde baskılandığı bilinmektedir. Birçok çalışmada hipotalbüminemik SDBY hastalarının serum pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin ve akut faz protein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum ise inflamasyon ve sitokin aracılı albümin sentezinin blokajını göstermektedir (15-18).

SDBY hastalarında görülen protein-enerji malnütriyonunun nedeni olarak azalmış gıda alımının ve inflamasyonun ön planda olduğu iki ayrı tip malnütriyon tanımlanmıştır (2). Tip 1 malnütriyonda gıda alımının azlığı malnütriyonun temel nedenidir; ayrıca tedavisi tip 2'ye göre daha kolay ve komorbid durum sıklığı daha azdır. Tip 2 malnütriyonda ise inflamasyon varlığı malnütriyonun temel nedenidir, tedavisi daha zordur ve komorbid durum sıklığı daha fazladır. Tablo I'de iki tip malnütriyonun özellikleri gösterilmiştir (2).

Klinik bulguların uzun zamanda ortaya çıkması ve semptomların nonspesifik olması nedeniyle erken tanı ve etkin tedavinin önemi artmaktadır. Malnütriyonun tedavisinin temel taşı etkin ve yeterli diyaliz oluşturmaktadır. PD hastalarında MIA sendromunun komponentlerinin artmasıyla, erken D/P_{cre} oranının, malnütriyon sıklığının ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Bir çalışmada ise anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanan prediyaliz hastalarının daha düşük tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (19). Bu nedenle ACE inhibitörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi anabolizan ajan kullanımının malnütriyon sıklığını azaltabileceği düşünülebilir.

Tablo III. Diyaliz hastalarında akselere ateroskleroz gelişimi için risk faktörleri

Lipid bozuklukları	Hiperhomosisteinemi
Artmış total kolesterol düzeyi	Hiperinsülinemi
Artmış LDL düzeyi	Abdominal obezite
Artmış apolipoprotein B düzeyi	Kronik inflamasyon
Azalmış HDL düzeyi	Artmış glikolizasyon son ürünleri
Azalmış apolipoprotein A1 düzeyi	Oksidatif stres
Artmış trigliserit düzeyi	Sigara kullanımı
Artmış lipoprotein(a) düzeyi	Hipertansiyon
Artmış okside LDL miktarı	Hareketsiz yaşam



Şekil 1. Kronik inflamasyonun sistemik etkileri

İnflamasyon

SDBY kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum CRP, TNF- α , serum amiloid A ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflatuar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. HD hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür (8). Stenvinkel ve arkadaşları prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu

göstermişlerdir (20). Bu durum HD tedavisinden bağımsız faktörlerin de akut faz yanıtına neden olduğunu düşündürmektedir.

SDBY hastalarında görülen inflamasyonun ve artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin çeşitli nedenleri vardır. SDBY hastalarında ağız boşluğu ve dişeti infeksiyonları gibi persistan infeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, bunun yanında HD hastalarında greft ve fistül infeksiyonları, biyouyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyona neden olurken, PD hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona neden olmaktadır (21,22). Tablo II'de SDBY hastalarında görülen kronik inflamasyonun nedenleri gösterilmiştir. Artan serum proinflamatuvar sitokinlerinin ateş, iştahsızlık, bulantı-kusma, aterosklerotik plak gelişimi ve albümin sentezinin blokajı gibi birçok sistemik etkileri mevcuttur (Şekil 1) (10).

İnflamasyon bulguları taşıyan hastalarda eritropoetin direncine sık rastlanmakta ve bu hastaların sağkalımının, inflamasyonun şiddeti ile azaldığı bildirilmektedir (23-25). Proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın eritropoezi inhibe ettiği bildirilmiştir (26). Serum albümin düzeyi SDBY hastalarında malnütrisyonu değerlendirmede kullanılmaktadır ve inflamasyon varlığında albümin sentezi hızlı ve etkin şekilde baskılanmaktadır. Ayrıca IL-1 ve TNF- α 'nın ketoasid dehidrogenazı uyararak kas katabolizmasını artırdığı, artmış proinflamatuvar sitokinlerin ubiquitin proteosome yolağı ile protein katabolizmasını artırarak kas yıkımına ve albümin sentezinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (27). Yüksek TNF- α düzeyi olan hastalarda bulantı ve kusmanın arttığı ve düşük TNF- α düzeyi olanlara göre daha az gıda alımının olduğu gösterilmiştir (19).

Serum albümin düzeyi ise SDBY hastalarının sonuçlarının (outcome) güçlü bir belirleyicisidir. İnflamasyon varlığında ise serum albümin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Bu da artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların, daha düşük serum albümin düzeyine sahip olacağını belirtmektedir. Bu nedenle inflamasyon bulguları taşıyan hastaların sağkalımı inflamasyonunun şiddetiyle azalmaktadır. HD hastalarında serum CRP düzeyi 3.3 mg/L'den, 15.7mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölüme 4.6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlere ise 5.5 kat artış olduğu gösterilmiştir (28).

Genel popülasyonda olduğu gibi SDBY hastalarında da artmış serum CRP düzeyi ile kardiyovaskü-

ler hastalığa bağlı morbidite ve mortalite arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Sitokinlerin aksine daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan CRP, ateroskleroz gelişimini kompleman sistemini aktive ederek, doku faktörleriyle birlikte birçok hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu uyararak, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını artırarak, arter duvarına monosit geçişini artırarak hızlandırmaktadır. Bunun yanında diğer akut faz proteinleri, özellikle sitokinlerden IL-6'nın regülasyonu altında akut faz reaktanı olarak hepatositlerden salınan fibrinojenin, IL-6'nın ve serum amiloid AA'nın da uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (29-31).

Kardiyovasküler hastalığı olan SDBY hastalarının daha yüksek serum IL-6 düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. Akselere aterosklerozun bulgusu olarak yorumlanan artmış ortalama karotis arter intima media kalınlığı (ort. CIMK) ile serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Artmış serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile erken ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki diyaliz hastalarında hem kesitsel (31), hem de prospektif (32) çalışmada gösterilmiştir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz arteriyel intimanın inflamatuvar, fibrotik ve fokal bir hastalığıdır. Aterosklerotik kalp hastalığı genel popülasyonda olduğu gibi, SDBY hastalarında da başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Fakat dördüncü dekattaki SDBY hastalarının kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski sekizinci dekattaki genel popülasyon ile benzerdir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda iskemik ve üremik kardiyomyopati, kardiyak kaşeksi, hipertansiyon ve hipervolemik sıklığı artmıştır. Bilinen başlıca risk faktörleri yaş, sigara, HT vb. yanı sıra SDBY ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri; koroner damarlarda kalsiyum birikimi, artmış volüm yükü, artmış kalsiyum fosfor çarpımı, yüksek parathormon düzeyleri, hiperhomosisteinemi ve başlıca trigliseritten zengin apolipoprotein B içeren lipoprotein metabolizmasının yavaşlaması, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein, apo A-1'in ve apo A-2'nin azalması olan lipid metabolizma bozukluklarıdır. Artmış oksidatif stres, artmış serbest radikaller, düşük antioksidan düzeyi ve endotel disfonksiyonu akselere ateroskleroz gelişimi için önemli faktörlerdir (1,28,29).

SDBY hastalarında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. IL-1'in interselüler

adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) yukarı regülasyonuna neden olarak aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (33). Zoccali ve arkadaşları, vazodilatör etkili nitroz oksitin (NO), inhibitörü olan asimetrik dimetilargininin (ADMA) serum düzeyinin artışı ile, serum CRP düzeyi ve ort. CIMK arasında pozitif korelasyon olduğunu, ayrıca SDBY hastalarında ADMA birikiminin aterosklerozu hızlandırdığını bildirmişlerdir (34). Bolton ve arkadaşları ise TNF- α ve IL-6 düzeyi ile endotel bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (35).

Oksidatif stres ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. HD hastalarında oksidatif stresin en önemli nedeninin inflamasyon ve uzamış diyaliz süresi olduğu bildirilmiştir (20,28,29,36,37). Oksidatif stres lipid peroksidasyon ürünleri ve ileri oksidasyon ürünlerinin miktarını artırmaktadır. Ayrıca HD hastalarında serum CRP düzeyi ile oksidatif stresin göstergesi olan F2 izoprostan arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. HD hastalarında sıkça kullanılan parenteral demirin ileri oksidasyon ürünlerini artırarak oksidatif stresi artırdığı bilinmektedir (38).

Albüminin antioksidan etkisi nedeniyle, düşük serum albümin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle akselere ateroskleroz gelişimine yatkınlığı fazladır. Albümin transfüzyonu ise endotel disfonksiyonunu düzeltmemektedir. Tüm bu nedenler KBY hastalarında erken aterosklerozun başlıca nedenleri olarak gözükmemektedir (Tablo III) (39,40).

SDBY hastalarında arzulanan sağkalımın sağlanabilmesi için genel popülasyondan yaklaşık 10 kat fazla olan KVH riskinin ve yıllık yaklaşık %10 olan KVH olay sıklığının azaltılması gerekir. Bunun için bu hastalarda öncelikle etkin ve yeterli diyaliz ile önlenebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi gerekmektedir. Ayrıca inflamasyonun neden olduğu malnütrisyon ve akselere ateroskleroz gelişimi ile etkin şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir. SDBY hastalarında uygulanan renal replasman tedavilerinin yanında, inflamasyonla etkin mücadele edilerek malnütrisyon ve ateroskleroz gelişiminin önlenmesinin, bu hastalarda arzu edilen yaşam kalitesinin ve sağkalımın sağlanabilmesi için asıl tedavi hedefi olması gerektiği söylenebilir. Sonuç olarak SDBY hastalarına uygulanacak diyaliz tedavi tipinin seçiminde, hastalarda tespit edilecek malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz parametrelerinin göz önünde bulundurulması gerektiğine inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated view of point. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-841.
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
3. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21: 157-160.
4. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr* 2004; 23: 1104-1112.
5. Slomowitz LA, Monteon FJ, Grosvenor M, Laidlaw S, Kopple JD. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1989; 35: 704-711.
6. Don BR, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2000; 13: 249-259.
7. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1927-1936.
8. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 1213-1225.
9. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1732-1738.
10. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-881.
11. Monteon FJ, Laidlaw SA, Shaib JK, Kopple JD. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986; 30: 741-747.
12. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2646-2653.
13. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2368-2376.
14. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 48: 510-516.
15. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarlo CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890-896.
16. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-244.
17. Bistrian BR, Schwartz J, Istfan NW. Cytokines, muscle proteolysis, and the catabolic response to infection and inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 220-223.
18. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 1998; 25: 64-72.

19. Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, et al. Anorexigen (TNF- α , cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1476-1483.
20. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
21. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1: 36-40.
22. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417-424.
23. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-1647.
24. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int* 2001; 78: 67-72.
25. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-114.
26. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1992; 50: 301-308.
27. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 216-219.
28. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
29. Walter R, Mischak H, and Haller H. Haemodialysis, atherosclerosis and inflammation-identifying molecular mechanisms of chronic vascular disease in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 24-29.
30. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 355-361.
31. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hisida A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1143-1152.
32. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002; 2: 274-282.
33. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1258-1263.
34. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-496.
35. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1189-1197.
36. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, et al. Oxidative stress haemodialysis: Role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 335-340.
37. Mezzano D, Pais EO, Aranda E. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 1844-1850.
38. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: Role of inflammation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 340-353.
39. Yeun JY and Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 621-630.
40. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 133-137.