

Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos

Isidoro González Maqueda, Carlos Casanova Rodríguez, Carlos Escobar Cervantes, Angel Garcia Garcia, Juan R. Pereira Moral, Elsa Prieto Moriche y Cristina Tejero Romero

Hospital General La Paz. Madrid. España.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal. La excreción urinaria de albúmina es un marcador de riesgo tanto de enfermedad renal como de enfermedad cardiovascular en diabéticos y no diabéticos. En la insuficiencia renal crónica, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo de disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y arteriosclerosis acelerada. La inhibición del sistema renina-angiotensina enlentece la progresión de la enfermedad renal en la diabetes mellitus tipos 1 y 2 y en los no diabéticos con nefropatía. El grado de reducción de albuminuria se relaciona con el riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 y la nefropatía. La excreción urinaria de albúmina debe ser utilizada como objetivo terapéutico similar a la presión arterial para reducir las complicaciones renales y cardiovasculares en pacientes con nefropatía.

Palabras clave: *Complicaciones cardiovasculares. Insuficiencia renal crónica. Disfunción endotelial. Filtrado glomerular. Inflamación. Macroalbuminuria. Microalbuminuria. Estrés oxidativo. Calcificación vascular.*

Cardiovascular Disease and Renal Function. Pathogenetic Mechanisms

Patients with chronic kidney failure are more likely to die of cardiovascular disease than to develop end-stage kidney failure. Urinary albumin excretion is a risk marker for both renal and cardiovascular disease in diabetics and nondiabetics. In patients with chronic kidney failure, hypertension, dyslipidemia and diabetes are the main risk factors for the development of endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress and accelerated atherosclerosis. Inhibition of the renin-angiotensin system slows the progression of renal disease in patients with type-1 or type-2 diabetes as well as in nondiabetic patients with nephropathy. In those with type-2 diabetes or nephropathy, there is an association between the degree of albuminuria reduction and cardiovascular risk. The level of urinary albumin excretion should be used as a therapeutic target, like blood pressure, for reducing renal and cardiovascular complications in patients with nephropathy.

Key words: *Cardiovascular complications. Chronic kidney failure. Endothelial dysfunction. Glomerular filtration rate. Inflammation. Macroalbuminuria. Microalbuminuria. Oxidative stress. Vascular calcification.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) acelerada es una complicación frecuente de la enfermedad renal (ER). La insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia con un significativo incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CV) al margen de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la concentración de lipo-

proteínas y el hábito tabáquico, hasta el punto de que se la considera FRCV independiente, según la National Kidney Foundation, la American Heart Association y el Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure¹.

Los pacientes con IRC muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica (CI) en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular (FA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica. La reducción del filtrado glomerular (FG) predice la incidencia de episodios isquémicos²,

Correspondencia: Dr. I. González-Maqueda.
Hospital General La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: igonzalez.hulp@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

ADMA: dimetilarginina asimétrica.
 Apo: apolipoproteína.
 AT1: receptor tipo 1 de angiotensina II.
 AU: ácido úrico.
 aCr: aclaramiento de creatinina.
 CI: cardiopatía isquémica.
 CLM: células musculares lisas.
 Cr: creatinina.
 CV: cardiovascular.
 DDAH: dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.
 DM: diabetes mellitus.
 ECV: enfermedad cardiovascular.
 eNOs: sintetasa endotelial del NO.
 ER: enfermedad renal.
 EUA: excreción urinaria de albúmina.
 FA: fibrilación auricular.
 FG: filtrado glomerular.
 FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
 H4B: tetrahidrobiopterina.
 HD: hemodiálisis.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 HTA: hipertensión arterial.
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IMC: índice de masa corporal.
 ICAM: moléculas de adhesión intercelulares.
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 IL: interleucina.
 IRC: insuficiencia renal crónica.
 IRT: insuficiencia renal terminal.
 Lp(a): lipoproteína (a).
 LOX-1: receptor de partículas lipoproteínicas de baja densidad oxidadas.
 MA: microalbuminuria.
 MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos.
 MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.
 NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa.
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1.
 PCR: proteína C reactiva.
 PDGF-A: factor A de crecimiento derivado de las plaquetas.
 PP: presión de pulso.
 RI: resistencia insulínica.
 ROS: especies reactivas de oxígeno.
 RR: riesgo relativo.
 SM: síndrome metabólico.
 SOD: superóxido dismutasa.
 SRA: sistema renina-angiotensina.
 TG: triglicéridos.
 TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
 VCAM: moléculas de adhesión de células vasculares.

porque refleja más probabilidad de muerte por proceso CV que por insuficiencia renal^{3,4}, en parte por no recibir el tratamiento cardioprotector adecuado al riesgo⁵. La mitad de los pacientes con insuficiencia renal avanzada o terminal (IRT) mueren por causa CV⁴⁻⁷, que es de 15 a 30 veces más elevada que la de la población general tras los ajustes por edad^{4,8}, más en jóvenes (25-34 años), en los que la mortalidad CV es 500 veces mayor que la de los controles³.

Este proceso progresa a través de varios mecanismos como HVI, rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de placas de ateroma. El 40% de los pacientes que inician tratamiento de hemodiálisis (HD) tienen afección coronaria y el 85%, alteraciones en la estructura y/o la función del ventrículo izquierdo (VI)⁷. La prevalencia de HVI es del 45,2% de los pacientes con aclaramiento de creatinina (aCr) < 25 ml/min; del 30,8% de los que tienen aCr en 25-49 ml/min y del 26,7% de los que tienen aCr > 50 ml/min⁹. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y deberían ser utilizados como marcadores de futuros episodios clínicos.

ENFERMEDAD RENAL Y AFECCIÓN CARDIOVASCULAR

La estrecha relación entre la ER y la afección CV se ha comprobado en la población general, en hipertensos, en nefrópatas con enfermedad CV estable preexistente o ICC establecida o tras infarto de miocardio (IM) y en pacientes con microalbuminuria (MA)¹⁰.

Filtrado glomerular

Los datos del Framingham Heart Study señalaron por primera vez la asociación entre la IR y la morbimortalidad CV¹¹, sobre todo en varones. Más recientemente, Go et al¹² comprobaron una relación no lineal entre el FG y el riesgo de muerte, episodios CV y hospitalizaciones, sobre todo a partir de un FG < 60 ml/min (fig. 1). La mortalidad total asociada a un FG < 30 ml/min, en ausencia de HD, es muy elevada (un 11,4-14,1% persona/año). La cistatina C, proteína básica procedente de las células nucleadas propuesta como el detector más sensible de la disfunción renal incipiente, puede ser mejor predictor de episodios CV adversos y de mortalidad total que la Cr sérica¹³, incluso en sujetos sin MA ni reducción del FG¹⁴. El estudio CALT ha comprobado una relación directa, tipo dosis-respuesta, entre los valores plasmáticos de cistatina C y la mortalidad total, los episodios CV y la incidencia de ICC, en más de 4.000 pacientes mayores de 65 años¹⁵.

Los hipertensos del Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group¹⁶ con Cr basal

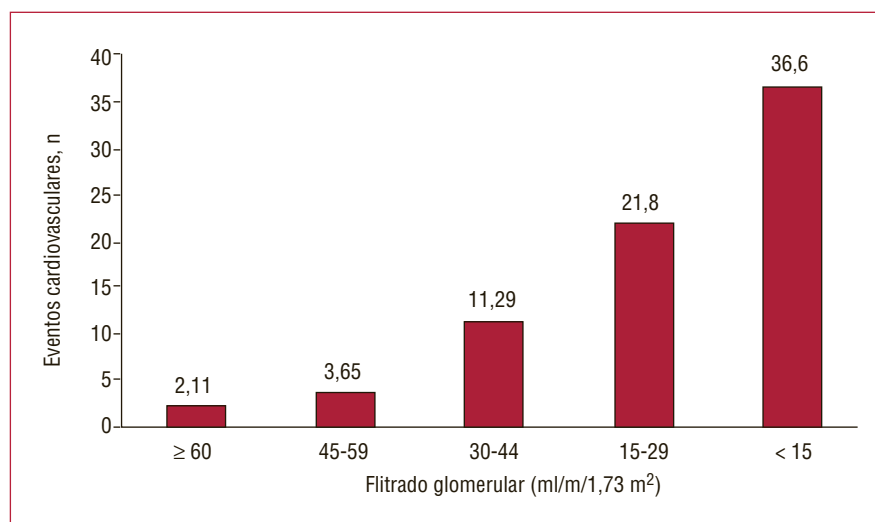


Fig. 1. Eventos cardiovasculares cada 100 personas año al cabo de 5 años, ajustados por edad según filtrado glomerular.

≥ 1,7 mg/dl sufrieron más del triple de mortalidad en 8 años, y el RR de morbilidad CV fue 1,65 en los pacientes del HOT con FG < 60 ml/min, calculada utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault¹⁷, y de 1,58 en los de FG > 60 ml/min¹⁸.

En el estudio HOPE, con pacientes con enfermedad vascular y/o DM, con Cr basal < 2,3 mg/dl y sin ICC, la incidencia acumulada del objetivo primario en 5 años fue del 15% de pacientes con Cr ≤ 1,4 mg/dl y del 22% en los de Cr > 1,4 mg/dl ($p < 0,001$), independientemente de otros FRCV y del grupo de tratamiento¹⁹. En pacientes con enfermedad coronaria estable, función sistólica conservada y Cr basal < 2 mg/dl, se comprobó una relación inversa entre la tasa de eventos y el FG²⁰, y que el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) redujo la mortalidad sólo entre los que presentaban un FG < 60 ml/min/1,73 m².

El FG fue mejor predictor de mortalidad que la clase funcional e incluso que la fracción de eyección (FE) basal en pacientes con ICC avanzada²¹, y más potente que todos los parámetros analizados, incluida la activación neurohormonal. La IR preexistente ensombrece el pronóstico post-IAM complicado con disfunción sistólica o ICC¹. El deterioro del FG predice el desarrollo de ICC tras IM anterior al año²². Los pacientes de alto riesgo que han sobrevivido a un IAM presentan alta prevalencia (aproximadamente un tercio) de IR, que a su vez es un poderoso predictor independiente de nuevos episodios CV, fatales y no fatales. A partir de un FG de 81,0 ml/min, cada reducción de 10 ml/min aumenta un 10% el riesgo de muerte o evento no fatal²³.

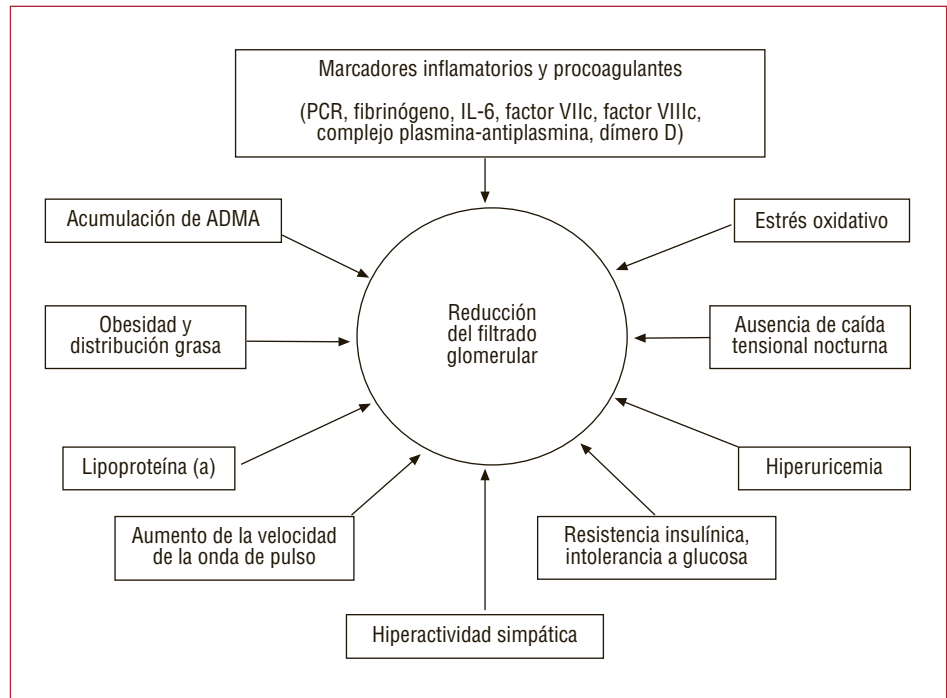
Albuminuria

La mortalidad, sobre todo de causa CV, de los pacientes sometidos a HD es superior al 20% anual¹², sin logros evidentes a pesar de los esfuerzos realizados.

En el estudio IDNT²⁴, con pacientes hipertensos y diabéticos con albuminuria, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al objetivo CV combinado, pero un análisis posterior²⁵ demostró una relación directa entre la excreción urinaria de albúmina (EUA) al inicio y el objetivo CV. El bloqueo del SRA se asoció a una nefroprotección superior en el mismo tipo de pacientes del estudio RENAAL²⁶, pero sin beneficios significativos en cuanto a la evolución CV, aunque la incidencia de ICC de novo fue menos frecuente en el grupo tratado con losartán. La albuminuria inicial era predictor del objetivo CV combinado, así como de la incidencia de ICC aislada, pero la variación de la EUA en los primeros 6 meses era el mejor predictor evolutivo. Así pues, una reducción del 50% se asoció a un 18% de menor incidencia de episodios CV y a una reducción del riesgo de ICC de un 27%, lo que hace de la albuminuria no sólo un FRCV, sino un objetivo terapéutico o un indicador de la respuesta terapéutica²⁷.

En el estudio de Gröningen, que encuestó a más de 40.000 personas, la MA fue un potente predictor de episodios CV en la población general²⁸ a partir de cifras de EUA previamente definidas como normales (EUA < 30 mg/24 h). En los participantes del Third Copenhagen City Heart Study²⁹, una EUA > 9 µg/min se asoció a un riesgo relativo (RR) = 2 para CI y RR = 1,9 para muerte al cabo de 5-7 años. Datos del HOPE confirman que la MA es un factor continuo de riesgo incluso a partir de valores tan bajos como 4,4 µg/min (0,5 mg/mmol)³⁰. Cada incremento de 0,4 mg/mmol supone un aumento del riesgo de sufrir algún tipo de episodio cardiovascular del 5,9%. Un posterior análisis de los datos del estudio LIFE no sólo relacionó con el riesgo CV la albuminuria basal, sino también el impacto de la reducción en la EUA en la incidencia de episodios³¹. La relación de la MA con el objetivo

Fig. 2. Factores de riesgo cardiovascular y marcadores asociados con la reducción de la tasa de filtrado glomerular. ADMA: dimetilarginina asimétrica; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.



combinado del estudio HOPE fue significativo tanto en los diabéticos ($RR = 1,97$) como no diabéticos ($RR = 1,61$)³². La MA fue el más potente predictor de evolución CV adversa en diabéticos, muy superior al tabaquismo, la presión diastólica y el colesterol³³.

AFECCIÓN CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD RENAL: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Diversos marcadores de morbilidad CV coinciden con los de IRT y son HVI, espesor íntima-media carotídeo, rigidez arterial, calcificación aórtica, inflamación y estado procoagulante, disfunción endotelial y estrés oxidativo, anemia, alteraciones de la hemostasis calciofosfórica, albuminuria, proteinuria, homocisteinemia e hiperuricemia.

El proceso fisiopatológico que explicaría la asociación de la IRC con el desarrollo de ECV es complejo^{10,34}. Cuando el FG cae por debajo de 60 ml/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, como la síntesis de eritropoyetina —con la anemia consiguiente—, y de 1,25-(OH)-vitamina D, que a su vez altera la homeostasis calciofosfórica, aumenta la hormona paratiroidea y favorece la calcificación vascular. La disfunción endotelial y los marcadores inflamatorios y protrombóticos, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la interleucina (IL) 6 y el factor VIII, son más prevalentes, así como las concentraciones anormales de lipoproteína (a) (Lp[a]), apolipoproteína (Apo) y homocisteína. Que todos es-

tos factores interactúen entre sí para incrementar el riesgo evolutivo (y en ese caso, de qué forma) no está probado (fig. 2).

La asociación entre IR y afección CV podría explicarse por la elevada prevalencia de los FRCV clásicos, su mayor agresividad para causar lesión de órgano diana y la presencia de anomalías concomitantes que crean un ambiente propicio para la ECV, como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación-fibrinólisis, inflamación y otros FR no tradicionales.

El estudio ARIC³⁵ confirmó la coincidencia de FRCV tradicionales, como el sexo masculino, el tabaquismo, la HTA, la DM y la hipercolesterolemia, con la IRC; pero también otros no tradicionales, como perímetro de la cintura abdominal, apo-B, anemia, hipoalbuminemia e hiperfibrinogenemia. Otros factores como desnutrición, inflamación, anemia, desequilibrio calciofosfórico, homocisteína y fibrinogenemia han generado mucha atención¹⁰.

La HTA es un poderoso FR tanto de enfermedad CV como de afección renal, y casi siempre se la halla en la IR. La retención de sodio y la activación del SRA se han considerado máximos factores de la elevación de la presión del nefrópata³⁶. La activación simpática tiene su papel, más complejo desde el descubrimiento de la renalasa, regulador de la función cardíaca y la presión arterial producido por el riñón sano, pero no detectable en pacientes urémicos. La renalasa metaboliza las catecolaminas y parece que se relaciona con la actividad simpática, la HTA y la ER³⁷. La HTA es fundamental en el daño cardíaco de la IRC a través de la

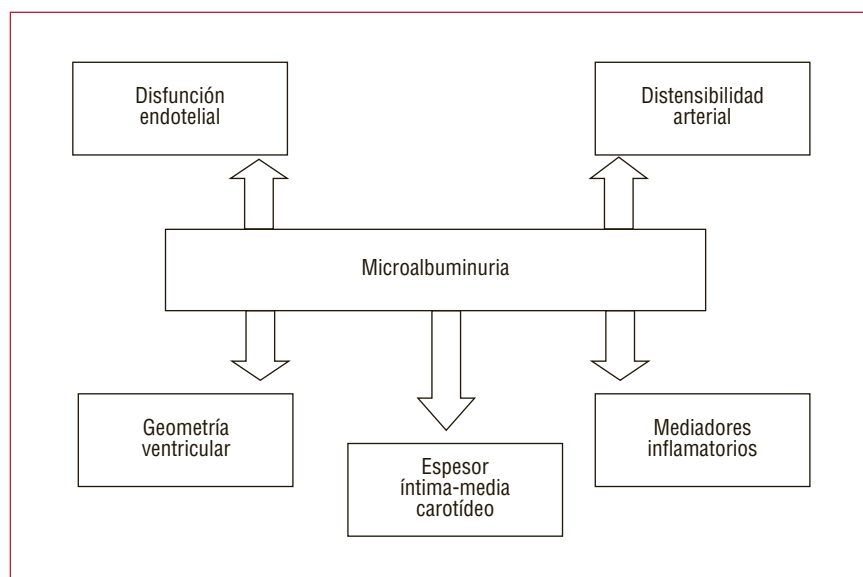


Fig. 3. La microalbuminuria se relaciona con todos los marcadores de arteriosclerosis subclínica.

HVI³⁸, que se agrava con la reducción de la reserva coronaria y la densidad capilar y que favorece los episodios isquémicos y el deterioro de la función ventricular^{39,40}.

La MA en los hipertensos se asocia a un incremento de 2,5 veces el riesgo de complicaciones CV, como HVI e isquemia miocárdica, así como mayor grosor de la pared carotídea, más afección retiniana y más enfermedad vascular periférica. Los hipertensos con MA muestran alteración del ritmo circadiano de su perfil de presión, con predominio de los hipertensos sin descenso fisiológico nocturno (*non dippers*); además se comprueba una asociación entre ausencia de la caída de presión nocturna y prevalencia de retinopatía, nefropatía y enfermedad macrovascular. Los predictores más potentes de la presión sistólica nocturna son la MA ($p < 0,001$) y la edad ($p < 0,01$). La prevalencia de HVI es más elevada en los hipertensos sin caída de presión nocturna, así como el espesor del anillo aórtico y el tamaño de la aurícula izquierda⁴¹. Los hipertensos con MA presentan mayor RI, con una reducción del 35% en la captación periférica de glucosa y una estrecha correlación entre la EUA y las cifras de glucosa sérica, por lo que la presencia de MA es un potente predictor para el futuro desarrollo de DM⁴² (figs. 3-5).

La síntesis hepática de la Apo-AI disminuye y se reducen las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), importante antioxidante que protege el endotelio de los efectos proinflamatorios de las citoquinas. El incremento de la Apo-CIII, inhibidor competitivo de la lipoproteinlipasa, en la IRC enlentece el catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y da lugar a acumulaciones de partículas ricas en triglicéridos (TG) en plasma. Las estatinas reducen, aunque modestamente, la proteinuria y enlentecen la pro-

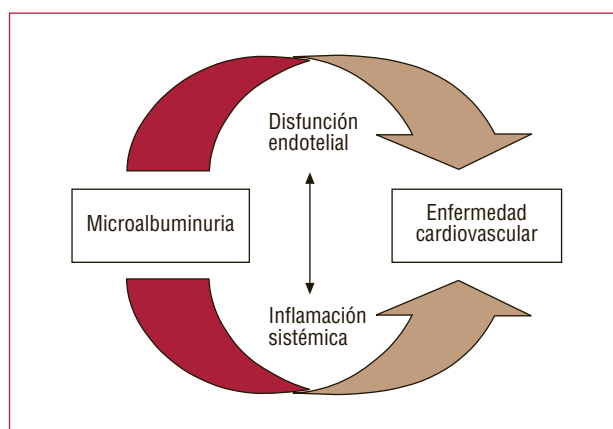


Fig. 4. La microalbuminuria contribuye a la enfermedad cardiovascular a través de la disfunción endotelial y la inflamación sistémica, a su vez íntimamente relacionadas entre sí.

gresiva pérdida de función renal, lo que confirma el protagonismo de la dislipemia en este proceso⁴³. Los pacientes no diabéticos con IR progresiva muestran concentraciones iniciales de Apo-AIV y TG más elevadas, así como valores de HDL más bajos, que los de función renal estable⁴⁴.

La MA y la hiperlipemia suelen estar asociadas independientemente de la dieta o el índice de masa corporal (IMC). La albuminuria predice la gravedad de la arteriosclerosis^{45,46}. Los hipertensos con MA muestran valores de TG más elevados, de HDL más bajos y mayor cociente LDL/HDL. Hay correlación positiva entre la Lp(a) y la MA. La relación entre la MA y la dislipemia no se explica por la obesidad o el incremento del IMC, pero puede ser secundaria a la hiperinsulinemia

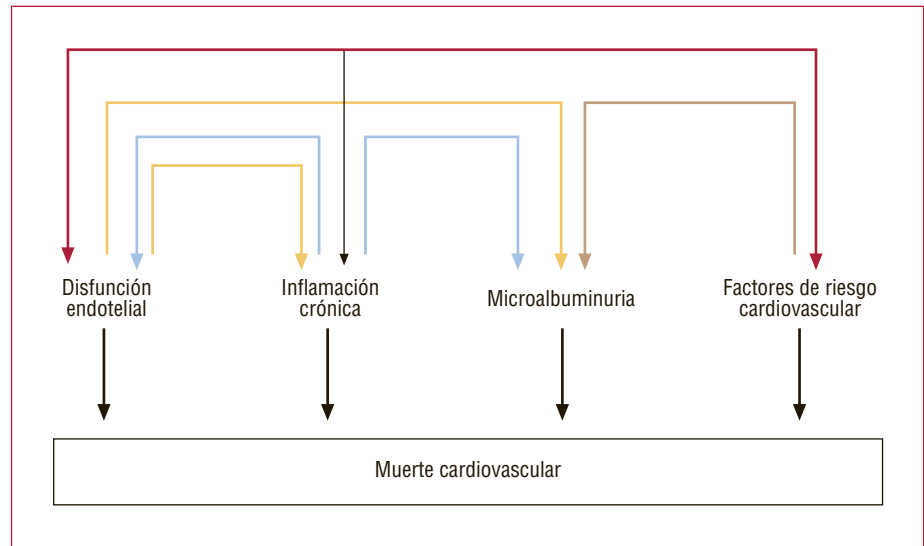


Fig. 5. La interrelación entre la disfunción endotelial, la inflamación, la microalbuminuria y los factores de riesgo clásicos contribuye a la muerte de causa cardiovascular.

y la RI de los obesos. La MA se asocia con componentes del síndrome metabólico (SM). Hay correlación entre la EUA, la concentración plasmática de insulina en ayunas y la gravedad de la enfermedad coronaria, así como una asociación positiva entre EUA y los valores de TG y Apo-B, e inversa con las de colesterol de las HDL (cHDL). La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de MA a través de la alteración de la función endotelial. A su vez, la disfunción endotelial podría ser la causa de la MA y de la RI. La MA se asocia a mayor extravasación transcápilar de la albúmina e incremento del factor de Von Willebrand y otros marcadores de disfunción endotelial¹⁰ (fig. 6).

El ácido úrico (AU) suele estar elevado en pacientes con riesgo CV, sobre todo en mujeres posmenopáusicas⁴⁷. La reducción del FG disminuye la excreción de AU, por lo que la hiperuricemia suele estar presente en la IRC. La insulina también estimula la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal, lo que justifica la hiperuricemia en la RI. Existe una relación continua entre el AU y la presión arterial (sobre todo en jóvenes), y en los animales con daño renal se desarrolla HTA sensible a la sal en relación directa con la concentración de AU. La hiperuricemia también se asocia con la función plaquetaria y la función endotelial. La vida media de las plaquetas de los pacientes con gota, sin enfermedad vascular ni antecedentes CV familiares, es de 2,85 días, mientras que la de los controles sin gota ni enfermedad vascular es de 3,74 días; el recambio plaquetario medio (células/mm/día) es de 58,75 en sujetos con gota y de 42,37 en los controles. La adhesión plaquetaria y la actividad tromboplástica se incrementa de forma proporcional en los gotosos. Todo ello indica aumento de la producción, pero sobre todo destrucción plaquetaria en la gota primaria. El alopurinol, al inhibir la xantina oxidasa, bloquea la formación tanto de AU como de oxidantes, por lo que

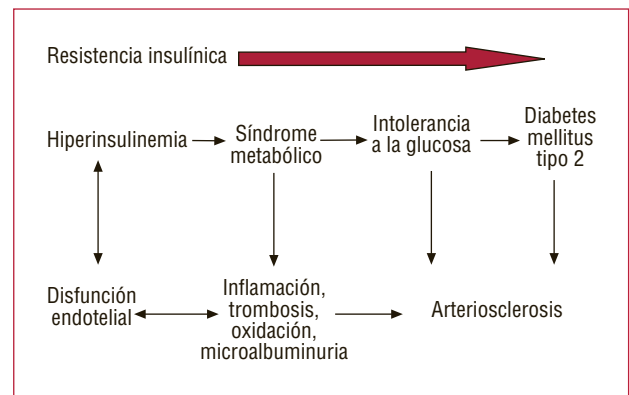


Fig. 6. La microalbuminuria se relaciona con la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico.

puede normalizar la formación de NO endotelial disminuida tanto en la DM como en la insuficiencia cardíaca⁴⁷. Pero la relación del AU con los episodios CV muestra una clara curva en J. De forma especulativa, podría atribuirse el mayor riesgo CV con valores más bajos de AU a la menor actividad antioxidante, mientras que el mayor riesgo con valores más altos estaría en relación con la capacidad del AU de inducir HTA y enfermedad vascular⁴⁷.

Inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial

La inflamación es parte de la fisiopatología de la IR y se asocia con todos los principales factores de riesgo de disfunción renal modificables. Los marcadores inflamatorios permanecen elevados en pacientes con IR. La PCR elevada predice la mortalidad total y CV en pacientes en HD, el deterioro renal en sujetos sin nefropatía, así como la HTA, considerada el más impor-

tante factor de riesgo de IR. Además, y de forma paralela, la PCR es un predictor independiente de ECV y añade información pronóstica adicional a todos los niveles de riesgo, así como en el síndrome metabólico para cualquier nivel de presión arterial. Del 20 al 65% de los pacientes con IR avanzada muestran altos valores de PCR, por condiciones dependientes de la uremia o de la HD, que predispone a liberación de citocinas proinflamatorias y a otros factores proinflamatorios que generan disfunción endotelial, así como respuestas inflamatorias sistémicas a largo plazo. El 60% de las muertes de pacientes estables en HD son de causa CV, en relación directa con el proceso inflamatorio. Los pacientes con valores basales de PCR más elevados tuvieron un RR 2,4 más alto de muerte y 1,7 de muerte CV ($p < 0,0001$). La PCR elevada fue el mayor predictor de mortalidad junto con la edad y la enfermedad CV previa⁴⁸.

En sujetos sin DM ni afección renal, los valores de PCR se correlacionan con la reducción evolutiva del FG, así como la hiperfiltración compensadora, signo precoz de deterioro renal. La reducción de la masa de nefronas funcionantes aumenta la filtración de proteínas plasmáticas (proteinuria), y su consecuente reabsorción tubular, que desencadena, por un lado, hipertrofia de las células tubulares por la producción de factor beta de crecimiento transformador y posterior evolución a mioblastos y, por otro, fibrogénesis por expresión de colágeno tipo IV. La reabsorción excesiva de proteínas activa la vía del factor nuclear kappa B, que da lugar a la liberación de sustancias vasoactivas y citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento en el intersticio, reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay evidencia de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad⁴⁹. La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos. Así, la grasa visceral —especialmente— y también —en menor medida— el IMC se relacionan con los marcadores inflamatorios, IL-6, PCR y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Bajas cifras de adiponectina, adipocina procedente de la grasa visceral, se asocian con aumento de marcadores inflamatorios plasmáticos, IL-6 y PCR. La adiponectina se relaciona inversamente con la función renal en la DM y se ha comprobado una estrecha relación entre la MA y la adiponectina con la PCR en hipertensos⁴⁵. La hiperglucemia aguda aumenta la IL-6, el TNF α y la IL-18, y la glucohemoglobina, memoria del control glucémico, se correlaciona estrechamente con los marcadores inflamatorios^{48,49}. El papel de la inflamación en la HTA, el mayor determinante para la progresión de la enfermedad renal, se confirma por su relación tanto con la disfunción endotelial como con la activación del SRA, la sobrerregulación de receptores de tipo I de la angiotensina II (AT1) y, en

consecuencia, la vasoconstricción y la proliferación celular. La PCR también se correlaciona con la presión arterial en hipertensos y con el riesgo de HTA para los normotensos, incluso en pacientes sin otros FRCV⁵⁰.

La expresión de las moléculas de adhesión, ICAM y VCAM, que indica arteriosclerosis precoz, aumenta en pacientes con IR¹⁰. Bro et al⁵¹ han demostrado un incremento precoz y selectivo del ARNm de ICAM en el endotelio de ratas con aterosclerosis urémica sin cambios en la expresión de selectina ni de VCAM. El principal desencadenante de la respuesta inflamatoria en los pacientes renales es el estrés oxidativo, con la colaboración o al menos complicidad de la PCR al inicio del proceso o en la ampliación de su respuesta. El depósito de PCR en las células endoteliales genera la sobreexpresión de las moléculas de adhesión, la liberación de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1), que atrae los leucocitos para atravesar la barrera endotelial, así como liberación de endotelina 1, potente vasoconstrictor y promotor, por sí mismo, de moléculas de adhesión y de MCP-1 en las células endoteliales, y que cierra así un ominoso círculo. La PCR también puede inhibir la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (NO) (eNOs) y neutralizar el NO producido por el endotelio sano. Al menos in vitro, la PCR regula al alza los receptores AT1, incrementa la proliferación y la migración dependiente de la angiotensina II de las células musculares lisas e incrementa la producción de radicales libres. Se ha comprobado un mayor depósito del complemento C5b9 y PCR en torno a las placas coronarias de pacientes urémicos en comparación con los no urémicos^{48,49}.

La exagerada producción de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS), acentúa la disfunción endotelial, la oxidación de las partículas LDL, la expresión de su receptor, LOX-1, y las señales proinflamatorias. El anión superóxido inactiva el NO y da lugar a peroxinitrito. El aumento de las ROS promueve la degradación oxidativa de un cofactor necesario para la sintetasa endotelial de la eNOs, la tetrahidrobiopterina (H4B). El desacoplamiento que se origina da lugar a más producción de anión superóxido en detrimento de la de NO. La actividad de la eNOs también se reduce por aumento de su inhibidor endógeno, que es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), favorecido por la inhibición sensible a *redox* de una enzima, la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). La xantina oxidasa y, sobre todo, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa constituyen una importante fuente vascular de anión superóxido y oxidan la H4B con lo que se altera la actividad de la eNOs. Se produce así un círculo vicioso, con una producción cada vez mayor de radicales libres y menor disponibilidad de NO. A este desequilibrio contribuye la menor actividad de la superóxido dismutasa (SOD), enzima encargada de la degradación del anión superóxido. El estrés oxidativo

desencadena el proceso de lipoperoxidación y formación de las LDL oxidadas, citotóxicas para las células endoteliales que inhiben la respuesta vasodilatadora mediada por NO, y favorecen la agregabilidad plaquetaria. El estrés oxidativo altera el metabolismo celular de modo directo (roturas de ADN, aumento del Ca^{++} libre intracelular, daño en los transportadores de membrana y alteración de otras proteínas específicas) o indirecto (activación de proteasas secundaria al excesivo aumento de Ca^{++} libre intracelular, alteración de proteincinasas, síntesis de receptores de membrana, etc.), además de modificar la expresión genética de varias moléculas (eNOs, VCAM-1), así como de la MCP-1^{10,52}.

Hay una estrecha relación entre el estrés oxidativo renal y la HTA⁵². Las ROS pueden aumentar el tono arteriolar aferente, tanto indirectamente (potenciación del *feedback* tubuloglomerular) como directamente (por reducción de la acción del NO y por vasoconstrictores derivados del endotelio dependientes de la ciclooxigenasa 2, la activación de los receptores del tromboxano y el aumento de la vasorreactividad de las CML). Las consecuencias de la lesión endotelial se amplifican por la exagerada respuesta sistémica del complemento, factor D, sistema CD40 y su ligando, estado protrombótico (factor de Von Willebrand, dímeros) y otros que contribuyen a mayor daño vascular¹⁰.

La ADMA, inhibidor selectivo de la eNOs que se asocia a arteriosclerosis avanzada y episodios coronarios, se encuentra elevada en los pacientes con IR, incluso en etapas iniciales, aun en no diabéticos no fumadores, del mismo modo que la homocisteína. El

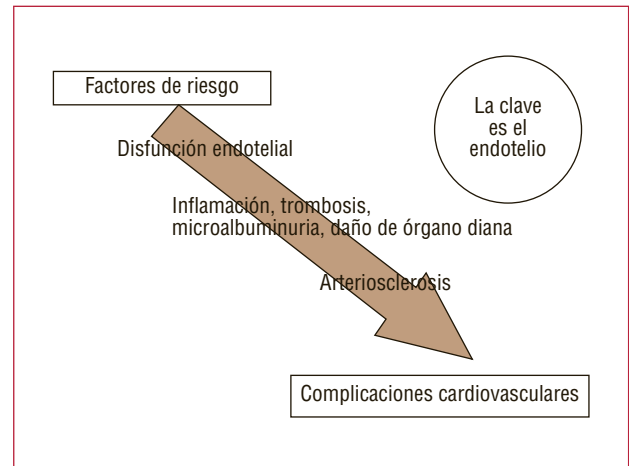
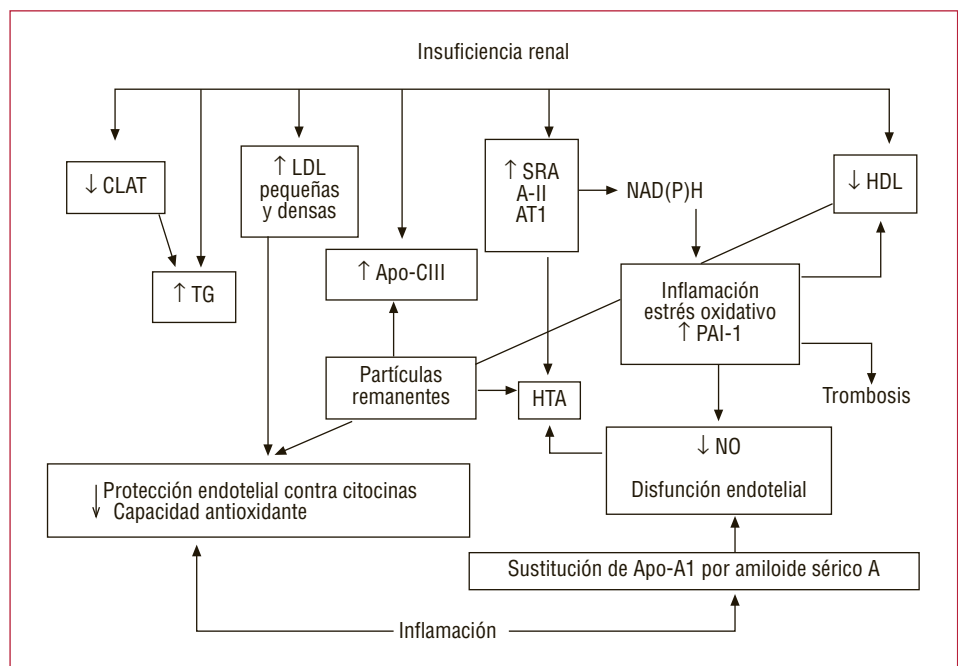


Fig. 7. La asociación de la microalbuminuria con los factores de riesgo tradicionales, el daño de órganos diana y, en definitiva, las complicaciones cardiovasculares pone de manifiesto el protagonismo del endotelio.

incremento de ADMA presupone disfunción endotelial, con evidente reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio. A su vez, la disfunción endotelial favorece el estrés oxidativo, que incrementa la disfunción endotelial, y ambas situaciones limitan la degradación enzimática de la ADMA, lo que cierra un círculo vicioso muy trascendente. La biodisponibilidad de NO está disminuida tanto por síntesis reducida como por exceso de formación de radicales libres (estrés oxidativo)^{48,50} (figs. 7-9).

Fig. 8. Efectos de la insuficiencia renal y la inflamación en las lipoproteínas y la estructura y la función del endotelio. A-II: angiotensina II; Apo-A1: apolipoproteína A1; Apo-CIII: apolipoproteína C-III; AT1: receptor tipo 1 de la angiotensina II; CLAT: colesterol lecitina aciltransferasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; PAI-1: inhibidor activador del plasminógeno 1; SRA: sistema renina-angiotensina; TG: triglicéridos.



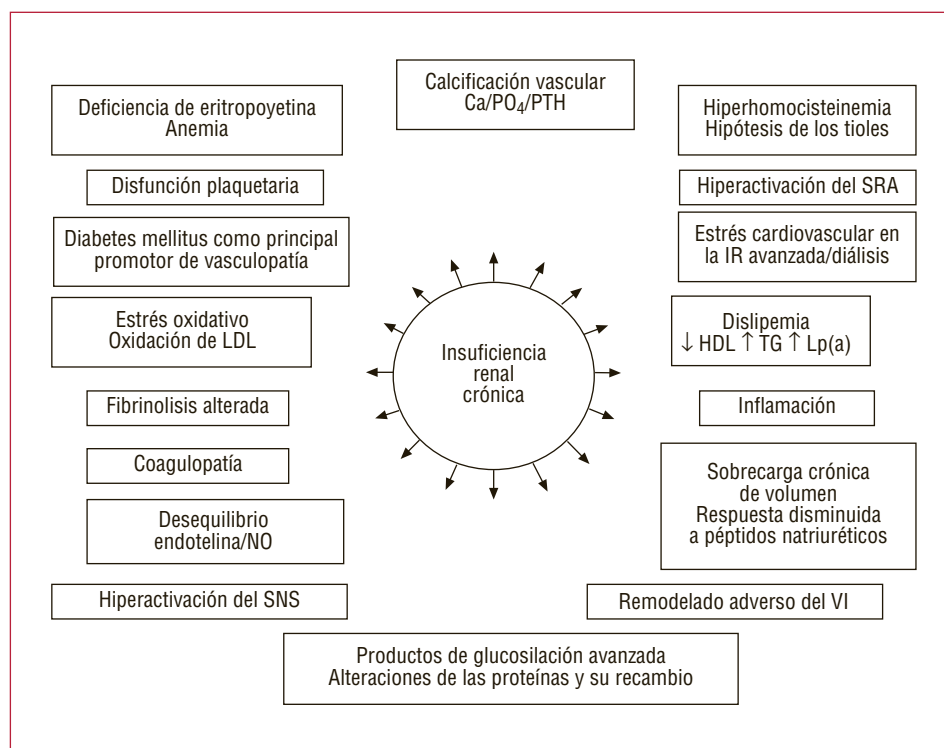


Fig. 9. Insuficiencia renal crónica y su impacto en la fisiopatología cardiovascular. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); PTH: paratirina; SNS: sistema nervioso simpático; SRA: sistema renina-angiotensina; TG: triglicéridos; VI: ventrículo izquierdo.

La calcificación vascular

La calcificación vascular precoz, así como de las válvulas cardíacas, es frecuente en la IRC⁵³⁻⁵⁵. El 40% de los pacientes con IRC con una tasa media de FG de 33 ml/min muestran calcificaciones coronarias, frente al 13% de los controles⁵⁶. La calcificación afecta a la capa media y suele tratarse de pacientes en HD, incluso antes de iniciarla. Hay una calcificación vascular específica en relación con la HD llamada calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificada, que se caracteriza por calcificación difusa de la capa media de las pequeñas y medianas arterias y arteriolas con proliferación intimal y trombosis que pueden causar úlceras, necrosis cutáneas y gangrena de partes acras. Es el resultado de un elevado producto calcio-fosfato y hormona paratiroidea, sin proceso osteogénico activo. Las alteraciones de la homeostasis calcio-fosfato predicen la mortalidad CV en estos pacientes, aunque su mecanismo fisiopatológico no está del todo aclarado^{57,58}, incluso independientemente de la presencia de otros FRCV y del FG⁵⁹. La calcificación se produce por precipitación pasiva de calcio y fosfatos por excesiva concentración extracelular, promotores de la transformación osteogénica y la formación de hidroxiapatita, así como deficiencia de inhibidores de la calcificación^{54,55,60}. La rigidez aórtica asociada a calcificación favorece la HVI y el aumento de la presión central.

La deficiencia de inhibidores de la calcificación tiene trascendencia clínica. Los bajos niveles de fetuina

A en pacientes con IRC se asocian a calcificación vascular acelerada⁶⁰ y mayor mortalidad^{61,62}; además, el pirofosfato, que previene la formación de cristales de hidroxiapatita y la calcificación, también disminuye en los pacientes en HD⁶³. Por el contrario, la osteoprotegerina aumenta en la IRT⁶⁴ y se correlaciona con la calcificación vascular y la mortalidad, sobre todo en los que tienen la PCR elevada⁶⁵. El incremento de leptina, por déficit de excreción, induce calcificación heterotópica a través de sus receptores en el hipotálamo y los receptores betaadrenérgicos osteoblásticos⁶⁶.

La activación del SRA

La activación del SRA tiene lugar en la IRC a través de múltiples mecanismos, en parte como adaptación a la pérdida de masa renal funcional y los cambios de la hemodinámica renal. La angiotensina II estimula la NADPH oxidasa, que da lugar a anión superóxido y estrés oxidativo, agrava la disfunción endotelial y promueve mediadores inflamatorios como citocinas y quimiocinas, así como factores de crecimiento, moléculas de adhesión, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI 1) y el superóxido barreador de NO. Todo ello contribuye a más disfunción endotelial, remodelado vascular y aterosclerosis progresiva⁶⁷.

Aunque el riñón produce y secreta renina a la circulación sistémica, es la sobreactivación del SRA local lo que sustancialmente contribuye a la HTA sistémica⁶⁸. La abundancia de receptores AT1 en el riñón lo

hacen muy susceptible a los efectos de la angiotensina II, debido a que las concentraciones de ésta en el espacio intersticial renal y el túbulo proximal son más elevadas que en plasma⁶⁸. La angiotensina II interactúa con el NO en las CML renales, células mesangiales y la matriz extracelular³⁴.

Los datos clínicos confirman la trascendencia de la activación del SRA en la IRC. Los agentes bloqueadores del SRA han conseguido mayor impacto que otros fármacos en la reducción del riesgo de muerte, infarto de miocardio, ictus, DM y deterioro renal⁶⁹. Han demostrado beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular, post-IAM, HTA, nefropatía, enfermedad arterial periférica, DM, ictus o accidentes isquémicos transitorios, aunque el beneficio absoluto depende del grado de activación del SRA⁷⁰.

Ajustándonos al tema objeto de esta revisión, los agentes bloqueadores del SRA reducen la EUA y previenen el desarrollo de MA, marcador de riesgo de enfermedad renal y CV, no solamente en pacientes de alto riesgo con DM, sino también en los de bajo riesgo. En el estudio RENAAL⁷¹, el beneficio nefroprotector de losartán puede explicarse casi completamente por su efecto antiproteínúrico. El grado de reducción de la albuminuria se relaciona con el riesgo CV^{25,72,73}, lo que indica que la EUA debe ser utilizada como un objetivo terapéutico similar a la presión arterial para mejorar el pronóstico CV de estos pacientes.

Los resultados del estudio ONTARGET®, presentados en la 57th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, han demostrado que telmisartán es tan efectivo como ramipril en reducir el riesgo de muerte CV, IM, ictus y hospitalizaciones por ICC de los pacientes de alto riesgo, pero sin beneficio aditivo de su combinación.

BIBLIOGRAFÍA

- Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:73-81.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;144:133.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. 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. *Hypertension*. 2003;42:1050-65.
- Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034-47.
- Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137:555-62.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:112-9.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1606-15.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:347-54.
- González Maqueda I. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. En: González Juanatey JR, coordinador. *Riñón y enfermedad cardíaca*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2007. p. 11-24.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56:2214-9.
- Go AS, Chertow GM, Dongjie Fan MPH, McCulloch CE, Chiu H. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Shlipak MG, Wassel Fy CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:254-61.
- Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;115:173-9.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Freid LF, Selinger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13 Suppl:180-93.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hanson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:218-25.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629-36.
- Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006;114:26-31.
- Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203-10.
- Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, De Graeff PA. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003;24:412-20.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-95.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the

- angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
25. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: A case for albuminuria. *Kidney Int*. 2004;66 Suppl 92:S50-5.
26. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, et al. RENAAL Study. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
27. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang ZX, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110:921-7.
28. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82.
29. Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med*. 2006;260:231-7.
30. Gerstein HC, Mann JFE, Qilong Y, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-46.
31. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for end point reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
32. Mann JFE, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int*. 2004;66:S59-62.
33. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes*. 1998;47:1786-92.
34. Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiol Clin*. 2005;23:311-7.
35. Muntner P, He J, 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;16:529-38.
36. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2248-59.
37. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
38. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:459-68.
39. Amann K, Miltenberger-Miltenyi G, Simonoviciene A, Koch A, Orth S, Ritz E. Remodeling of resistance arteries in renal failure: effect of endothelin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2040-50.
40. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1018-22.
41. González Maqueda I. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:A31-43.
42. González Maqueda I. ¿Qué nos aporta la determinación de la microalbuminuria en nuestras consultas? En: Murga N, Aznar J, editores. *Cuestiones prácticas en cardiología clínica*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2006. p. 167-73.
43. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2006-16.
44. Boes E, Fliser D, Ritz E, König P, Lhotta K, Mann JF, et al. Apolipoprotein A-IV predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:528-36.
45. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:271-6.
46. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6 Suppl 3:13-7.
47. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1909-19.
48. Vidt DG. Inflammation in renal disease. *Am J Cardiol*. 2006;97 Suppl 1:A20-7.
49. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:105-10.
50. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1664-6.
51. Bro S, Moeller F, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB. Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1495-503.
52. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R913-35.
53. Qunibi WY. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 2:S95-102.
54. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*. 2006;47:1027-34.
55. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res*. 2006;99:1044-59.
56. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:1024-30.
57. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
58. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112:2627-33.
59. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:520-8.
60. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*. 2005;67:2295-304.
61. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*. 2003;361:827-33.
62. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*. 2005;67:2383-92.
63. Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2495-500.
64. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, et al. The progression of vascular calcification and serum

- osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:303-9.
65. Morena M, Terrier N, Jaussent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:262-70.
66. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002;111:305-17.
67. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H435-46.
68. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension.* 2002;39:316-22.
69. White HD. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? *Lancet.* 2003;362:755-7.
70. Asselbergs FW, Van Gilst WH. Angiotensin converting enzyme inhibition in cardiovascular risk populations: a practical approach to identify the patient who will benefit most. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:267-72.
71. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65:2309-20.
72. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
73. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:281-7.