



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



## MISE AU POINT

# New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors

## Nouvelles notions sur l'inflammation dans l'insuffisance rénale chronique : facteurs génétiques et non génétiques ☆

Peter Stenvinkel

*Division of renal medicine K56, department of clinical science, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital at Huddinge, 14186 Stockholm, Suède*

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Inflammation;  
C-reactive protein;  
Interleukin-6;  
Genetics

**Abstract** Cardiovascular disease (CVD) remains the major cause of morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD). As traditional risk factors cannot alone explain the unacceptable high prevalence and incidence of CVD in this population, inflammation (which is interrelated to insulin resistance, oxidative stress, wasting and endothelial dysfunction) has been suggested to be a significant contributor. Indeed, several different inflammatory biomarkers, such as high sensitivity C-reactive protein (CRP) has been shown to independently predict mortality in CKD patients. The causes of the highly prevalent state of inflammation in CKD are multiple and include factors such as volume overload, co-morbidity, intercurrent clinical events, the dialysis procedure *per se* as well as genetic factors. Indeed, multiple cytokine DNA polymorphisms may affect the inflammatory state, the clinical phenotype as well as outcome in this patient population.

© 2006 Elsevier SAS and Association Société de Néphrologie. All rights reserved.

### MOTS CLÉS

Maladie  
cardiovasculaire ;  
Inflammation ;  
Protéine C-réactive ;  
Interleukine-6 ;  
Génétique

**Résumé** Les maladies cardiovasculaires sont les causes majeures de morbidité et de mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC). Comme les facteurs de risque traditionnels ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'incidence et la prévalence très élevée des complications cardiovasculaires dans cette population, l'inflammation (qui est en étroite relation avec la résistance à l'insuline, le stress oxydant, la dénutrition et la dysfonction endothéliale) en a été considérée comme un important promoteur. En effet, de nombreux biomarqueurs inflammatoires, comme la CRP ultrasensible (CRP) ont été retrouvés comme facteurs indépendants de mortalité chez les patients IRC. Les causes de la forte prévalence de l'inflammation chez l'IRC sont multiples et comprennent des facteurs tels que la surcharge hydrosodée, les comor-

E-mail address: [peter.stenvinkel@ki.se](mailto:peter.stenvinkel@ki.se) (P. Stenvinkel).

☆ Cet article est publié en version bilingue. La version française est à la suite de la version anglaise.

bidités, les événements cliniques intercurrents, la procédure de dialyse elle-même aussi bien que des facteurs génétiques. En effet, de nombreux polymorphismes génétiques des cytokines peuvent affecter l'état inflammatoire, le phénotype clinique aussi bien que le devenir de cette population de patients.

© 2006 Elsevier SAS and Association Société de Néphrologie. All rights reserved.

## Risk factor for vascular disease in kidney disease

The lifespan of chronic kidney disease (CKD) patients is reduced, and cardiovascular disease (CVD) accounts for a premature death in more than 50% of dialysis patients from Europe and North America [1]. Recent evidence suggest that even subtle kidney dysfunction should be considered a medical condition predisposing to increased cardiovascular risk [2]. Despite many recent improvements in dialysis technology the majority of maintenance dialysis patients die within a 5-year period - a survival worse than that of the majority of patients with cancer disease. Moreover, recent multicenter clinical trials, such as ADEMEX [3] and HEMO [4], have failed to show any survival advantage of increased dialysis dosage over and above those applied in current clinical practice. Thus, to improve the abysmal survival in CKD Nephrologists need to identify which risk factor (s) associated with uremia best explain why there is such a marked discrepancy between the vascular and chronological age in these patients.

By extrapolating data from the general population, nephrologists have (by instinct) mostly focused on conventional (i.e. Framingham) risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Indeed, in elderly persons with mild-moderate CKD traditional risk factors seems to be the major contributor to cardiovascular mortality [5]. On the other hand, studies in both hemodialysis (HD) [6] and peritoneal dialysis (PD) [7] patients suggest that novel (i.e. non-traditional) risk factors are far more prevalent in this population than in the general population. However, as novel risk factors and traditional risk factors do not operate in separate rigid compartments a solid distinction between traditional and novel risk factors may not be easy to perform. Among several other novel risk factors, such as oxidative stress and hyperhomocysteinemia, persistent inflammation, usually recognized by elevated serum levels of C-reactive protein (CRP), has attracted recent interest. Although the association between CRP and CVD has quite a long history, the concept of micro-inflammation is at present a hot topic both in the non-renal and renal literature, which has led to many speculative comments in press and media. According to the inflammation hypothesis of atherosclerosis [8], local inflammatory stimuli, such as oxidatively modified products, advanced glycation end-products or various persistent infectious processes, may change the milieu of the arterial wall. This may promote the production of pro-atherogenic adhesion molecules, growth factors and chemokines, all of which play important roles in the atherogenic process. Although the concept that inflammation plays a central role in the pathophysiology of atherosclerosis has gained a lot of recent interest, we do not know

whether inflammation is just a reflection of vascular injury or a promoter of vascular injury.

## Is CRP a promoter of vascular disease?

While CRP initially was felt to be only a marker of inflammation it has been suggested that CRP also may be a direct mediator of vascular disease [9]. However, as any inflammatory stimuli that would prompt the release of pro-atherogenic cytokines, such as IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ , also stimulate hepatic CRP production it has been argued that the association between vascular damage and CRP may be merely indirect and that inflammatory mediators other than CRP are the main culprits [10]. As CRP is associated to a number of other cardiovascular risk factors, such as insulin resistance, oxidative stress endothelial dysfunction and vascular calcification [10], this may also support the concept of an indirect association between elevated CRP and vascular disease. On the other hand, as CRP is present in almost all atherosclerotic plaques, binds to modified LDL and activate the classical complement pathway it has been suggested that CRP also mediates vascular disease [9]. Indeed, abundant in vitro data have emerged showing that CRP have pro-inflammatory and pro-thrombotic effects in vitro [11,12]. Moreover, human CRP has been shown to contribute to ischemic tissue damage in both the brain and heart of adult rats [13]. Other documented effects of CRP include inhibition of endothelial progenitor cell differentiation and function [14] and up-regulation of angiotensin type-1 receptors [15]. However, as pointed out by Pepys [16], most of the published studies have used commercially purchased CRP and few report any controls to establish that results obtained are in fact attributable to CRP itself or a bacterial contamination. Indeed, despite the numerous reports of potential pro-atherogenic properties of CRP in vitro the evidence that CRP promote atherosclerosis in vivo are controversial. Whereas one study in Apo E-deficient mice showed that human transgene expression caused accelerated aortic atherosclerosis [17] another study showed that human transgenic CRP is not pro-atherogenic in apoE-deficient mice [18]. As work are in progress on drugs that specifically inhibit CRP effects, CRP blocking drugs may in the future enable definite direct determination of whether or not CRP has pro-atherogenic properties *per se* [16].

## Inflammation is a common feature that predicts outcome in chronic kidney disease

Evidence suggest that persistent inflammation (and oxidative stress) starts early in the process of a failing kidney function [5]. Indeed, the CRIB study [19] demonstrated that kidney disease is associated with inflammation even among patients with moderate renal impairment. Moreover, Sela et al. [20] have demonstrated that primed peripheral polymorphonuclear leucocytes is a key mediator of low-grade

inflammation and oxidative stress in CKD. Since inflammatory and pro-thrombotic markers predict change in kidney function [21], interventions that reduce inflammation have been suggested to confer not only cardiovascular, but also renal benefits. As chronic inflammation is such a common phenomenon in European [22] and North-American [23] CKD populations, its role as an atherosclerotic mediator and prognostic indicator has been the area of much recent interest. The documented lower prevalence of inflammation in East Asian countries may depend on genetic factors as well as cultural habits, such as food intake [24]. Indeed, a recent study demonstrated that a diet rich in plant sterols, soy, viscous fibers and almonds reduced CRP in the same magnitude as statins [25].

In the general population numerous studies have demonstrated that even in healthy individuals elevated baseline CRP predict outcome [26]. In accordance, several studies have shown that elevated CRP predicts both all-cause and cardiovascular mortality in HD [27-29] and PD [30-32] patients. Moreover, persistent, rather than occasional, inflammation predicts death in dialysis patients [33] and elevated CRP concentrations observed after a HD session is associated with both cardiac hypertrophy [34] and a higher mortality risk [35]. In PD patients an elevated CRP was shown to be an independent predictor of nonfatal myocardial infarction [36] and increased incidence of CVD [31]. Recent data from the MDRD study showed that both high CRP and low S-albumin, are independent risk factors for all-cause mortality also in CKD stages 3 and 4 [37,38]. Further support linking inflammation to poor outcome in ESRD comes from two recent large studies of HD patients, showing a direct association between the neutrophil count and mortality [39,40]. Also other less commonly measured inflammatory markers, such as IL-6 [41-43] and fibrinogen [44], have been shown to predict mortality in this population. Further support for a role of inflammation in atherogenesis comes from an evaluation of a large cohort of US dialysis patients, which demonstrated that septicemia was associated with increased cardiovascular death risk [45].

### Many causes of inflammation in chronic kidney disease

Clearly, both dialysis-related and dialysis-unrelated factors may contribute to the high prevalence of inflammation in CKD patients. Not surprisingly, intercurrent clinical events may be the most important factor predicting CRP alterations in HD-patients [46]. Evidence suggest that chronic infections with *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* [47-49] and periodontitis [50] also contribute to inflammation in this patient group. The putative role of biofilm formation on subclinical inflammation in HD-patients was recently discussed [51]. Obesity is another factor that may contribute to a state of subclinical inflammation and we have found that truncal (i.e. visceral) fat mass was significantly associated to circulating IL-6 levels in CKD patients [52]. Moreover, as recent studies suggest that a reduction of kidney function *per se* may be associated with an inflammatory response both in mild [53] and advanced [54] kidney failure, differences in residual renal function may also contribute to "uremic inflammation". As the failing heart produces large quantities of pro-inflammatory cyto-

kines [55], volume overload and/or congestive heart failure may also link inflammation to reduced residual renal function. Indeed, strong interrelations between inflammation, residual renal function and cardiac hypertrophy are found in PD-patients [56]. It should be emphasized that also processes associated with the HD procedure, such as clotted access grafts [57], contact of blood with artificial dialysis membranes [58] and catheter infections [59] contribute to an inflammatory process. Failed kidney transplants may be yet another reason of inflammation in dialysis patients [60].

### Genetic factors affect the inflammatory response in chronic kidney disease

Although multiple, both dialysis-related and dialysis-unrelated, factors might be related to chronic inflammation in CKD patients [61], it should be emphasized that not all renal patients show signs of inflammation. Indeed, in Sweden about 25% of incident and prevalent HD-patients have what would be considered to be normal (or even low) CRP levels (<2 mg/l). No doubt, there is a great inter- and intra-individual variability in the prevalence of inflammation that cannot be explained only by dialysis treatment and/or other clinical inflammatory events. Thus, genetic factors may account for the differences. The recent developments in the field of genetics have opened up entirely new possibilities to understand the impact of genotype on disease development and progress and, thus, offer new options and strategies for treatment. The identification of genetic variations in genes related to the inflammation-malnutrition axis in particular individuals more susceptible to chronic inflammation might be an interesting approach for tracking CKD patients at high risk who may benefit from more aggressive treatment. Moreover, since the association between uremic cardiovascular risk factors, such as inflammation, may be confounded or affected by reverse epidemiology [62] genotype-association studies would be preferred as the association with CVD should be unbiased and non-confounded. As there is evidence of a substantial heritability (35-40%) for CRP levels [63] and individual factors significantly influence the levels of inflammatory markers in dialysis patients [64] several candidate genes may affect the prevalence of inflammation in ESRD, which in turn may affect the risk of vascular complications and outcome.

Given the strong associations between circulating IL-6 levels and outcome in ESRD patients [41-43] SNPs within the IL-6 gene should be of major interest to study. A recent study demonstrated that healthy subjects carrying the -174 G-allele had significantly stronger inflammatory IL-6 response to vaccination against *Salmonella typhii*, compared to individuals who were C homozygous [65]. Few studies have investigated the impact of IL-6 SNPs on plasma IL-6 levels and/or the phenotype in ESRD patients. Whereas Balakrishnan et al. [66] found a significantly higher plasma IL-6 level as well as co-morbidity score in -174 G-allele (high producers) carriers in 183 ESRD patients another group [67] investigated 161 ESRD patients and found that individuals with the G/C and C/C phenotype had higher diastolic blood pressure and left ventricular mass than G/G homozygotes. As inter-individual differences in TNF- $\alpha$  release have been described, a TNF- $\alpha$  G>A transition at position -308 may be another important functional polymorph-

ism [68] that affects both the prevalence of inflammation and its associated complications in ESRD. It has been reported that HD-patients who were A-allele carriers had increased co-morbidity and lower S-albumin levels [66]. Although CRP polymorphisms (+1059 G/C and -286 C/T/A) have been reported to be associated with circulating CRP levels [69,70] there are not yet any published reports on the association between CRP polymorphisms and inflammatory biomarkers and/or risk for vascular complications in ESRD patients. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  is an important regulator of adipocyte differentiation and intracellular insulin-signaling events that may have an inflammatory impact. In a recent prospective evaluation of CKD patients starting dialysis we found that the presence of the Ala12 allele of PPAR- $\gamma$ 2 was associated with not only lower levels of inflammatory biomarkers but also better survival [71]. IL-10 is a product of monocytes and lymphocytes that has been regarded as one of the most important anti-inflammatory and anti-atherogenic immune-regulating cytokines as it effectively down-regulates pro-inflammatory cytokines [10]. A strong heritability for IL-10 production appears to exist [72] and similar to most other cytokine genes, several polymorphic sequences have been described in the IL-10 promotor [73]. Genetic variations in the IL-10 gene may have important clinical implications in this patient group and HD-patients with the genotype associated with higher circulating IL-10 levels have a better immunoresponse to the hepatitis B vaccination [74], less inflammatory activity and a lower risk of cardiovascular death [75]. Hopefully, in the future, prognostic or predictive multigene DNA assays will provide the nephrological community with a more precise approach for the identification of "high-risk" ESRD patients and the development of accurate individual treatment strategies. For this purpose, adequately powered, integrative studies on genotype-phenotype associations and impact on clinical outcome are needed.

## Conclusion

Although increased CRP is mainly a reflection a "health aggravation" by numerous dangerous in CKD also the dialysis procedure, volume overload and low residual renal function may affect the prevalence of inflammation in this patient group. As the prevalence of inflammation and cardiovascular disease varies considerable between Caucasian and Asian dialysis patients genetic factors are also likely to contribute. Recent evidence suggests that several cytokine DNA polymorphisms may affect the inflammatory state as well as outcome in this patient group. As CRP is so strongly associated with vascular disease it has been suggested that this hepatic-derived protein is not only a marker, but also a mediator, of vascular disease. However, although some in vitro data from studies support a direct role for CRP in atherogenesis there is not yet any definite evidence that CRP *per se* mediates atherogenesis in vivo. As interventions directed towards traditional risk factors has so far not proven to be very effective, controlled studies are needed to evaluate if various pharmacological as well as non-pharmacological anti-inflammatory treatment strategies, alone or in combination, may be an option to affect the unacceptable high cardiovascular mortality rate in this patient group.

## Acknowledgements

The Swedish Medical Research Council and Söderbergs foundation supported the present study.

## Les facteurs de risque vasculaire dans l'insuffisance rénale

L'espérance de vie des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) est diminuée, les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus de 50 % des décès chez les patients dialysés en Europe et en Amérique du Nord [1]. Des travaux récents montrent qu'une altération très modérée de la fonction rénale peut être considérée comme prédisposant à une augmentation du risque cardiovasculaire [2].

Malgré de nombreuses et récentes améliorations techniques, la majorité des patients en dialyse décèdent dans les cinq premières années (une survie plus faible que chez la majorité des patients atteints de cancer). De plus, des études multicentriques récentes, comme ADEMEX [3] et HEMO [4], n'ont pas montré d'avantage en termes de survie à augmenter la quantité de dialyse plus que ce qui est fait en pratique quotidienne. Dans le but d'améliorer cette survie désastreuse, les néphrologues ont besoin d'identifier le ou les facteurs de risque associés à l'insuffisance rénale qui expliquent le mieux pourquoi il y a une telle différence entre l'âge des patients et celui de leurs artères.

En extrapolant les données de la population générale, les néphrologues se sont (instinctivement) focalisés sur les facteurs de risque traditionnels (ceux de l'étude Framingham) comme l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies. De fait, chez les patients âgés ayant une IRC modérée ces facteurs de risque traditionnels semblent être les principaux responsables de la mortalité cardiovasculaire [5]. En revanche, des études chez les patients en hémodialyse (HD) [6] et en dialyse péritonéale (DP) [7] suggèrent que des facteurs de risque émergents (c'est-à-dire non traditionnels) sont beaucoup plus présents que dans la population générale. Cependant, les facteurs de risque récents et traditionnels n'interviennent pas de façon indépendante et il n'est pas aisé d'opérer une distinction entre eux. Parmi les facteurs de risque récemment identifiés, comme le stress oxydant et l'hyperhomocystéinémie, l'inflammation chronique que l'on dépiste généralement par des taux élevés de protéine C-réactive (CRP) a une importance majeure. Bien que l'association entre CRP et maladie cardiovasculaire soit connue depuis longtemps, le concept de micro-inflammation est maintenant un sujet brûlant tant dans la littérature néphrologique qu'extranéphrologique, ce qui a conduit à de nombreux commentaires spéculatifs dans la presse et les médias. Selon l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose [8], des stimuli inflammatoires locaux, comme les dérivés oxydés, les produits de glycation avancée ou des processus infectieux divers peuvent modifier la biologie de la paroi artérielle. Cela peut entraîner la production de molécules d'adhésion proathérogènes, de facteurs de croissance et de chémokines, qui jouent tous des rôles importants dans le développement de l'athérosclérose. Bien que ce concept de l'inflammation comme élément central de la physiopathologie de l'athérosclérose soit actuellement avancé, nous ne savons pas si l'inflamma-



tion est simplement un reflet des lésions vasculaires ou si elle en est un promoteur.

### La CRP est-elle à l'origine des lésions vasculaires ?

Alors que la CRP était perçue d'abord comme un marqueur de l'inflammation, l'hypothèse de la CRP comme médiateur direct des lésions vasculaires a été émise [9]. Cependant, comme tous les stimuli inflammatoires provoquant le relargage des cytokines proathérogènes, comme l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et le *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), stimulent également la synthèse hépatique de la CRP, il a été suggéré que l'association entre atteinte vasculaire et CRP pouvait être simplement indirecte et que d'autres médiateurs de l'inflammation pouvaient en être les principaux coupables [10], ce qui soutient la notion d'une association indirecte entre CRP élevée et maladie vasculaire. D'un autre côté, comme la CRP est présente dans presque toutes les plaques d'athérosclérose, qu'elle se lie aux LDL-modifiées et active la voie classique du complément, on peut penser qu'elle contribue également aux lésions vasculaires [9]. De nombreuses données in vitro ont été rapportées montrant que la CRP pouvait avoir des effets pro-inflammatoires et prothrombotiques [11,12]. De plus, la CRP humaine contribue aux lésions tissulaires ischémiques tant au niveau du cerveau que du cœur de rats adultes [13]. D'autres effets documentés de la CRP incluent l'inhibition de la différenciation des progéniteurs des cellules endothéliales et de leur fonction [14] ainsi que la régulation des récepteurs de type-1 de l'angiotensine [15]. Cependant, comme montré par Pepys [16], la plupart des études publiées ont utilisé de la CRP achetée commercialement et peu d'entre-elles comportent des contrôles permettant d'établir que les résultats sont attribuables de façon certaine à la CRP et non à une contamination bactérienne. Malgré les nombreuses données concernant les propriétés proathérogènes de la CRP in vitro, la preuve que la CRP entraîne de l'athérosclérose in vivo demeure controversée. Alors qu'une étude sur des souris déficientes en APO-E a montré que l'expression d'un transgène humain entraîne une athérosclérose aortique accélérée [17] une autre étude a montré que la CRP humaine transgénique n'est pas proathérogène chez ces souris apoE déficientes [18]. Des travaux sur des médicaments qui inhibent spécifiquement l'effet de la CRP sont en cours et ces traitements pourront permettre dans l'avenir de déterminer de façon directe si la CRP elle-même possède ou non des propriétés proathérogènes [16].

### L'inflammation est un facteur pronostique chez l'IRC

Il semble que l'inflammation chronique (ainsi que le stress oxydant) débute de façon précoce avec le déclin de la fonction rénale [5]. En effet, l'étude CRIB [19] a montré que la maladie rénale chronique est associée à l'inflammation même chez des patients présentant une altération modérée. De plus, Sela et al. [20] ont montré que les polynucléaires neutrophiles activés sont des médiateurs clés de l'inflammation et du stress oxydant dans l'IRC. Comme les marqueurs inflammatoires et prothrombotiques prédisent les variations de la fonction rénale [21], les interventions

visant à réduire l'inflammation sont susceptibles de conférer des bénéfices non seulement cardiovasculaires mais aussi rénaux. Parce que l'inflammation chronique est un phénomène fréquent dans les populations d'IRC européennes [22] et nord-américaines [23], son rôle comme médiateur de l'athérosclérose et indicateur pronostique est au centre de nombreuses recherches. L'inflammation chronique est moins fréquente dans les pays de l'est asiatique ou sa faible prévalence peut dépendre de facteurs génétiques aussi bien que d'habitudes alimentaires [24]. En effet, une étude récente a démontré qu'un régime riche en stérols végétaux, soja, fibres et amandes diminue la CRP dans la même proportion que les statines [25].

Dans la population générale, plusieurs études ont montré que, même chez des individus sains, un taux de CRP élevé à l'état basal est un facteur prédictif de mortalité [26]. De même, une CRP élevée est liée à une hausse de la mortalité à la fois de toute cause et cardiovasculaire dans de nombreuses études réalisées chez des patients en hémodialyse (HD) [27-29] et en dialyse péritonéale (DP) [30-32]. De plus, l'inflammation chronique, plus que l'inflammation aiguë, est un facteur de risque de décès chez les patients dialysés [33]. Une concentration élevée de CRP observée après une séance d'hémodialyse est associée à une hypertrophie cardiaque [34] et à un risque de mortalité plus élevé [35]. Chez les patients en dialyse péritonéale, une CRP élevée est un facteur prédictif indépendant d'infarctus du myocarde non fatal [36] et d'augmentation de l'incidence des complications cardiovasculaires [31]. Des données récentes reprises de l'étude MDRD ont montré qu'une CRP élevée et une albuminémie basse sont toutes deux des facteurs indépendants du risque de mortalité dans l'IRC de stade 3 et 4 [37,38]. Cette relation entre inflammation et mauvais pronostic chez l'IRC se voit renforcée par deux grandes et récentes études qui montrent une association directe entre le taux de polynucléaires neutrophiles et la mortalité [39,40]. D'autres marqueurs inflammatoires d'utilisation moins courante, comme l'IL-6 [41-43] et le fibrinogène [44], ont été également reconnus comme facteurs prédictifs de mortalité dans cette population. Un nouvel argument en faveur du rôle de l'inflammation dans l'athérogenèse est apporté par l'analyse d'une importante cohorte de patients dialysés aux États-Unis, qui a montré qu'un antécédent de septicémie est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire [45].

### Les causes d'inflammation dans l'insuffisance rénale chronique sont nombreuses

Il est clair que des facteurs propres à la dialyse aussi bien que des facteurs non liés à la dialyse peuvent contribuer à la forte prévalence de l'inflammation chez les patients IRC. Il n'est pas surprenant d'observer que les événements cliniques intercurrents peuvent être les éléments les plus importants dans la survenue des modifications de la CRP chez les patients hémodialysés [46]. Les infections chroniques à *Chlamydia pneumoniae* et *Helicobacter pylori* [47-49] ainsi que la périodontite [50] contribuent également à l'inflammation dans cette population. Le rôle possible de la formation du biofilm dans l'inflammation infraclinique chez les patients hémodialysés a été récemment discuté [51]. L'obésité est un autre facteur qui contribue à cet état d'inflam-

mation infraclinique et nous avons trouvé que la masse grasse tronculaire (viscérale) est associée de façon significative aux taux circulants d'IL-6 chez les patients IRC [52]. De plus, comme des études récentes suggèrent qu'une diminution de la fonction rénale par elle-même peut être associée à une réponse inflammatoire tant au stade modéré [53] que sévère [54], les différences en termes de fonction rénale résiduelle peuvent aussi aboutir à une « inflammation urémique ». Comme l'insuffisance cardiaque produit de grandes quantités de cytokines [55], l'hyperhydratation et/ou l'insuffisance cardiaque congestive peuvent aussi faire le lien entre l'inflammation et la fonction rénale résiduelle diminuée. D'ailleurs, des relations étroites existent entre inflammation, fonction rénale résiduelle et hypertrophie cardiaque chez les patients en DP [56]. Il ne faut pas oublier les paramètres en relation directe avec la technique de dialyse, comme les accès vasculaires thrombosés [57], le contact du sang avec les membranes artificielles de dialyse [58] et les infections de cathéter [59] qui contribuent au développement de l'inflammation. Enfin, les greffons rénaux laissés en place peuvent être une autre cause d'inflammation chez les patients dialysés [60].

### Des facteurs génétiques affectent la réponse inflammatoire dans l'insuffisance rénale chronique

Bien que nombreux, ces éléments en rapport ou non avec la dialyse peuvent être en rapport avec l'inflammation chronique rencontrée chez les patients IRC [61] mais il faut remarquer que celle-ci n'est pas rencontrée chez l'ensemble des patients. En Suède, par exemple, environ 25 % des patients HD incidents et prévalents ont un taux de CRP considéré comme normal voire même bas (< 2 mg/l). Bien entendu il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans la prévalence de l'inflammation qui ne peut pas être expliquée uniquement par la dialyse et/ou les événements cliniques inflammatoires concomitants. Ainsi, des facteurs génétiques pourraient être à l'origine de ces différences. Les développements récents dans le champ de la génétique ont ouvert de nouvelles voies dans la compréhension de l'impact du génotype sur le développement des maladies et leur progression et offrent ainsi de nouvelles options et de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'identification de variations au niveau des gènes impliqués dans l'axe inflammation-malnutrition chez des personnes plus sujettes à l'inflammation chronique peut être une approche intéressante dans le dépistage des IRC à haut risque qui pourraient bénéficier de traitements plus agressifs. En outre, comme la relation entre l'urémie et les facteurs de risque cardiovasculaire comme l'inflammation peut être confondue ou affectée par l'épidémiologie inversée [62], des études génétiques sont préférables puisqu'il y aura moins de facteurs confondants et de biais. Comme on sait que l'hérédité intervient de façon substantielle (35-40 %) sur les taux de CRP [63] et que des facteurs individuels influencent significativement les marqueurs inflammatoires chez les patients dialysés [64], de nombreux gènes peuvent être retenus comme pouvant jouer sur la prévalence de l'inflammation dans l'insuffisance rénale terminale. Ces gènes vont de ce fait intervenir dans le risque de complications cardiovasculaires et dans la survie.

Compte tenu de la forte association entre les taux circulants d'IL-6 et le devenir des patients insuffisants rénaux terminaux [41-43], l'étude du polymorphisme nucléotidique du gène de l'IL-6 est particulièrement intéressante. Une étude récente a montré que les sujets sains porteurs de l'allèle 174G ont une réponse inflammatoire IL-6 à la vaccination contre *Salmonella typhi* significativement plus forte que les sujets homozygotes C [65]. Peu d'études ont analysé l'impact du polymorphisme nucléotidique de l'IL-6 sur les taux plasmatiques d'IL-6 et/ou le phénotype des patients IRC. Alors que Balakrishnan et al. [66] trouvent un taux élevé d'IL-6 plasmatique aussi bien qu'un score élevé de comorbidité chez les porteurs de l'allèle 174G (hauts producteurs) parmi 183 patients IRC, un autre groupe [67] a étudié 161 patients IRC et a trouvé que les individus ayant le génotype G/C et C/C ont une pression artérielle diastolique et une masse ventriculaire gauche plus élevées que les homozygotes G/G. De la même façon que des différences interindividuelles dans l'excrétion du TNF- $\alpha$  ont été décrites, une mutation G  $\rightarrow$  A en position 308 sur le gène du TNF- $\alpha$  est aussi un polymorphisme fonctionnel important [68] affectant à la fois la prévalence de l'inflammation et des complications associées dans l'IRC.

Il a été rapporté que les patients HD porteurs de l'allèle A ont une comorbidité accrue et des taux d'albumine sérique plus bas [66]. Bien que des polymorphismes de la CRP (+1059 G/C et -286 C/T/A) aient été mis en relation avec les taux circulants de CRP [69,70], il n'y a pas actuellement de publications trouvant d'association entre ces polymorphismes et les biomarqueurs inflammatoires et/ou le risque de complications vasculaires dans l'insuffisance rénale terminale. Le récepteur activateur de la prolifération des peroxisomes (PPAR)  $\gamma$  est un régulateur important de la différenciation des adipocytes et du signal intracellulaire insulinaire dont les conséquences peuvent avoir un impact sur l'inflammation. Dans une étude prospective récente menée chez des patients IRC débutant la dialyse, nous avons trouvé que la présence de l'allèle Ala12 du PPAR- $\gamma$ 2 était associée non seulement à des taux plus faibles des biomarqueurs inflammatoires mais aussi à une meilleure survie [71]. IL-10 est un produit des monocytes et des lymphocytes qui a été considéré comme l'une des cytokines anti-inflammatoires et anti-athérogéniques les plus importantes puisqu'elle rétrocontrôle les cytokines pro-inflammatoires [10]. Une forte hérédité dans la production d'IL-10 semble exister [72] et similairement à d'autres gènes de cytokines, de nombreux polymorphismes de séquences ont été décrits sur le promoteur de l'IL-10 [73]. Des variations du gène de l'IL-10 peuvent avoir des implications cliniques importantes chez ce groupe de patients et les patients HD ayant le génotype associé à des taux circulants d'IL-10 élevés ont une meilleure réponse à la vaccination contre l'hépatite B [74], une activité inflammatoire moindre et un risque de mortalité cardiovasculaire plus faible [75]. On peut espérer dans l'avenir que des analyses multigéniques pronostiques et prédictives pourront fournir à la communauté néphrologique une approche plus précise pour l'identification des individus à « haut risque » et le développement de stratégies thérapeutiques individualisées précises. Dans ce but, des études suffisamment puissantes sur les associations génotype-phénotype et sur l'impact clinique sont nécessaires.

## Conclusion

Bien qu'augmentée, la CRP est principalement le reflet d'une « dégradation de l'état de santé » liée aux nombreuses difficultés rencontrées au cours de l'IRC comme la dialyse, la surcharge hydrosodée et la baisse de la fonction rénale résiduelle qui influencent la prévalence de l'inflammation dans ce groupe de patients. Comme la prévalence de l'inflammation et des maladies cardiovasculaires varie considérablement entre les populations de patients dialysés caucasiens et asiatiques, des facteurs génétiques sont probablement à mettre en cause. Des résultats récents suggèrent que les polymorphismes génétiques des cytokines peuvent affecter l'état inflammatoire aussi bien que le devenir de ces patients. La CRP étant si fortement associée aux maladies vasculaires, il a été suggéré que cette protéine de synthèse hépatique n'est pas seulement un marqueur mais serait aussi un médiateur des lésions vasculaires. Cependant, bien que des données venant d'études *in vitro* tendent vers un rôle direct de la CRP dans l'athérogenèse il n'y a pas encore de preuve certaine que la CRP en elle-même intervienne dans l'athérogenèse *in vivo*. Les interventions dirigées sur les facteurs de risque traditionnels n'ayant toujours pas fait la preuve de leur efficacité, des études contrôlées sont nécessaires pour évaluer si les stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires pharmacologiques aussi bien que non pharmacologiques, seules ou en combinaison, peuvent être une option pour modifier le taux de mortalité inacceptablement élevé de ce groupe de patients.

## Remerciements

The Swedish Medical Research Council et la fondation Söderbergs ont apporté leur soutien à ce travail.

La rédaction remercie très vivement le Dr Benoît Vendrely, département de néphrologie du CHU de Bordeaux, pour la traduction de ce texte.

## Références

- [1] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 5):S112-9.
- [2] Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048-56.
- [3] Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-20.
- [4] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
- [5] Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-45.
- [6] Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-62.
- [7] Zoccali C, Enia G, Tripepi G, Panuccio V, Mallamaci F. Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25(Suppl 3):S84-7.
- [8] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- [9] Yeh ETH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109(Suppl II):II11-II14.
- [10] Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. Interleukin-10, IL-6 and TNF- $\alpha$ : important factors in the altered cytokine network of end-stage renal disease - the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-33.
- [11] Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang JW. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-4.
- [12] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
- [13] Gill R, Kemp JA, Sabin C, Pepys MB. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:1214-8.
- [14] Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmítko PE, Zucco L, Wang CH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-67.
- [15] Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90.
- [16] Pepys MB. CRP or not CRP? That is the question. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1091-4.
- [17] Paul A, Kerry WS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai A, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:647-55.
- [18] Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8309-14.
- [19] Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244-53.
- [20] Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, Mazor R, Chezar J, Shapiro G, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2431-8.
- [21] Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3184-91.
- [22] Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002;62:1791-8.
- [23] Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:44-52.

- [24] Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002;20:454-8.
- [25] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Josse AR, Wong JM, et al. Direct comparison of dietary portfolio vs statin on C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr* 2005;64:1-11.
- [26] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
- [27] Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-76.
- [28] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
- [29] Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:1956-60.
- [30] Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1998;18:387-94.
- [31] Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin J-M. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1417-22.
- [32] Wang A, Woo J, Wai Kei C, Wang M, Man Sei M, Lui S-F, et al. Is a single time-point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1871-9.
- [33] Nascimento MM, Pecoits Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic influence of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian hemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:2803-9.
- [34] Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1230-9.
- [35] Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FD, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in CRP level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2916-22.
- [36] Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:814-21.
- [37] Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:766-72.
- [38] Knight EL, Rimm EB, Pai JK, Rexrode KM, Cannuscio CC, Manson JE, et al. Kidney dysfunction, inflammation and coronary events: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1897-903.
- [39] Pifer TB, McCulloch KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-45.
- [40] Reddan DN, Klassen PS, Szczec LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF, et al. White blood cells as a novel predictor in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:1167-73.
- [41] Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Seur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
- [42] Pecoits-Filho R, Barany B, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 and its receptor is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17:1684-8.
- [43] Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1154-60.
- [44] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, et al. Fibrinogen, mortality and incident cardiovascular complications in end-stage renal failure. *J Intern Med* 2003;254:132-9.
- [45] Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population 1991-1999. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1038-45.
- [46] Van Tellingen A, Grooteman MPC, Schoorl M, Bartels PCM, Schoorl M, van der Ploeg T, et al. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:632-8.
- [47] Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid atherosclerosis in dialysis patients: association to *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002;39:274-82.
- [48] Haubitz M, Brunkhorst R. C-reactive protein and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection - long term predictors of cardiovascular disease survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2001;16:809-15.
- [49] Sezer S, Ibis A, Ozdemir BH, Ozdemir FN, Kulah E, Boyacioglu S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with nutritional status in hemodialysis patients. *Transpl Proc* 2004;36:47-9.
- [50] Craig RG, Spittle MA, Levin NM. Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif* 2002;20:113-9.
- [51] Capelli G, Tetta C, Canaud B. Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in haemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:266-70.
- [52] Axelsson J, Qureshi AR, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1222-9.
- [53] Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
- [54] Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1212-8.
- [55] Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
- [56] Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2186-94.
- [57] Ayus JC, Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1314-21.
- [58] Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002;62:1408-16.
- [59] Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1863-70.
- [60] Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Beniter P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated



- with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-501.
- [61] Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004;8:118-29.
- [62] Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
- [63] Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:681-9.
- [64] Tsirpanlis G, Bagos P, Ioannou D, Bleta A, Marinou I, Lagouranis A, et al. The variability and accurate assessment of microinflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:150-7.
- [65] Bennermo M, Held C, Stemme S, Ericsson CG, Silveira A, Green F, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem Acta* 2004;50:2136-40.
- [66] Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, Jaberm BL, Tighiouart H, Freeman RL, et al. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int* 2004;65:1449-60.
- [67] Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6-174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:616-22.
- [68] Wilson AG, de Vries N, Pociot F, di Giovine FS, Van der Putte LB, Duff GW. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993;177:557-60.
- [69] Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002;162:217-9.
- [70] Kovacs A, Green F, Hansson LO, Lundman P, Samnegård A, Boquist S, et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005;178:193-8.
- [71] Yao Q, Nordfors L, Axelsson J, Heimbürger O, Qureshi AR, Barany P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms affect systemic inflammation and survival in end-stage renal disease patients starting renal replacement therapy. *Atherosclerosis* 2005;182:105-11.
- [72] Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-3.
- [73] Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics* 1995;42:444-5.
- [74] Girndt M, Sester U, Sester M, Deman E, Ulrich C, Kaul H, et al. The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:2385-91.
- [75] Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002;62:949-55.