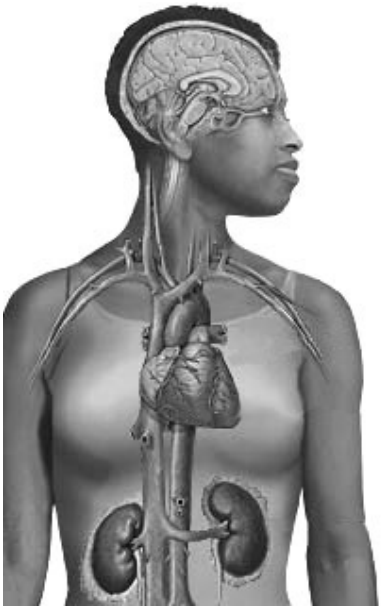
การป้องกัน *การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด* ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง



นายแพทย์บัญชา สถิระพจน์
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคไตเรื้อรัง (CKD = Chronic Kidney Diseases) เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทย โดยจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบมากขึ้นในปัจจุบัน และมีสาเหตุการเสียชีวิตหลักของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นควรให้ความสำคัญของการป้องกัน และรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

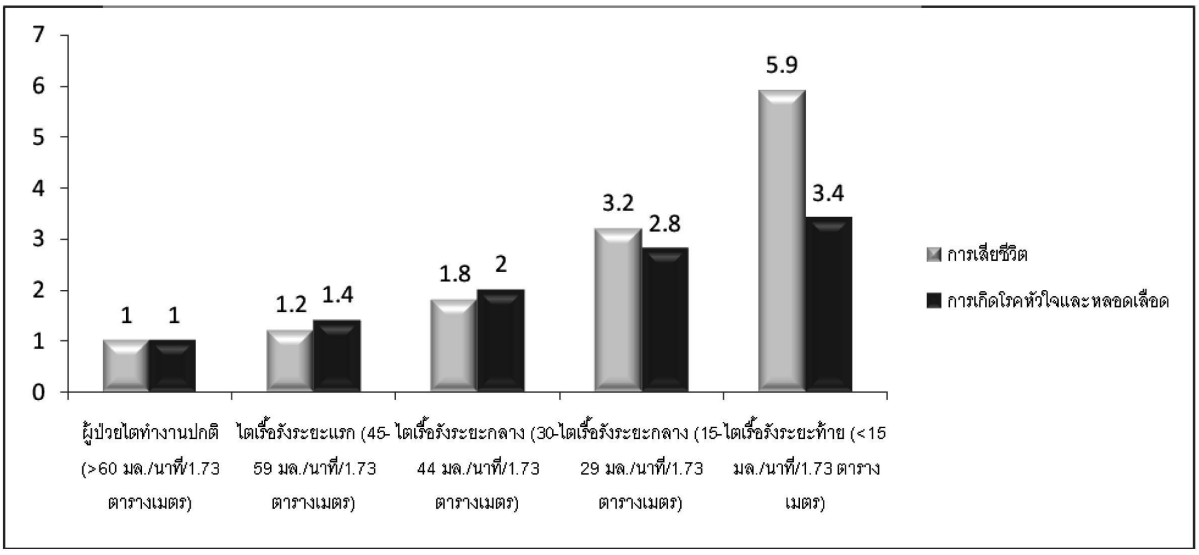
จากข้อมูลทางระบาดวิทยา พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรกมีความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20 [1] และเมื่อไตเรื้อรังรุนแรงมากขึ้นจนเข้าสู่ระยะท้ายก่อนเริ่มล้างไตจะพบความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 40 [2] เห็นได้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบความชุกของเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง

จากการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง พบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะต้น ระยะกลาง และระยะท้าย มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 2.0, 2.8 และ 3.4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตปกติ [3] เห็นได้ว่า ภาวะไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

โรคหัวใจและหลอดเลือดกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากข้อมูลทางระบาดวิทยา พบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 58 [4] และจากการศึกษาในประเทศอังกฤษติดตามผู้ป่วยระยะเวลานานกว่า 14 ปี พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 50 เช่นเดียวกัน [5]

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2, 3 และ 4 มีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำเป็นต้องล้างไต



รูป 1 อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิต และการเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดตีบตันจากการสำรวจประชากร 1,120,295 ราย ตามระดับการทำงานของไต [7]

ร้อยละ 1.1, 1.3 และ 19.9 ตามลำดับ ขณะที่มีความชุกของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึง ร้อยละ 19.5, 24.3 และ 45.7 ตามลำดับ [6] ดังนั้นเห็นชัดเจนว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

จากการสำรวจประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 1,120,295 ราย พบว่า อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิต และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของประชากรเพิ่มขึ้นตามระดับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างชัดเจน (รูป 1) [7] แสดงให้เห็นชัดเจนว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสเสียชีวิต และเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกรายมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน, หลอดเลือดสมองตีบตัน หลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน และโรคหัวใจวาย และมีสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่จากโรคหัวใจและหลอดเลือด สามารถแบ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังออกเป็น 2 กลุ่มหลัก (ตาราง 1) คือ

1. ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ สูงอายุ โรคอ้วน เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้พบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป

2. ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง เชื่อว่าเกิดจากของเสียคั่งในร่างกาย (uremic toxin) และผลแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคไตเรื้อรัง โดยปัจจัยกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้นเมื่อการทำงานของไตลดลง หรือโรคดำเนินเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ปัจจัยในกลุ่มนี้ได้แก่

2.1 ภาวะโลหิตจาง เมื่อไตทำงานลดลงจะสร้างฮอร์โมนอีริโธรปัวอิติน (erythropoietin) ที่ใช้ในขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงตาม พบว่า ภาวะโลหิตจางเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโต และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยเฉพาะเมื่อระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) น้อยกว่า 9 กรัม/ดล. [8, 9]

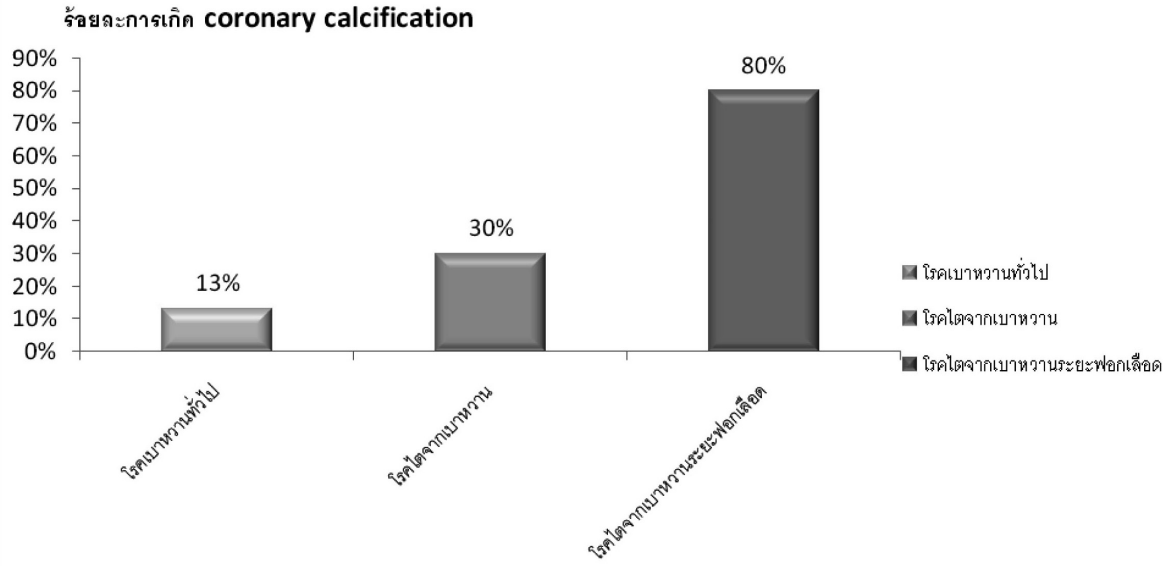
2.2 ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ พบว่าระดับไข่ขาวในปัสสาวะชนิด microalbumin เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่เกิดจากเบาหวาน และไม่ได้เกิดจากเบาหวาน [10]

2.3 ภาวะความผิดปกติของเกลือแร่แคลเซียม ฟอสฟอรัส และภาวะ ต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมาก (hyperparathyroidism) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโต โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน [11] และอัตราการเสียชีวิตของในผู้ป่วยไตเรื้อรัง [12]

พยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความแตกต่างจากหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยทั่วไป คือ พบการเกิดพยาธิสภาพหลักในชั้นกลางของหลอดเลือดหัวใจ และมีการสะสมของแคลเซียม เรียกภาวะนี้ว่า coronary artery calcification โดยภาวะนี้จะทำให้หลอดเลือดแข็งตัว ส่งผลให้ระดับความดันโลหิตซีสโตลิค (systolic) เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตไดแอสโตลิค (diastolic) ลดลง ปริมาณเลือดเลี้ยงหัวใจลดลง และสุดท้ายเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จากหลายการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการสะสมของแคลเซียมในหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง [13, 14] คือ ผู้ป่วยสูงอายุ โรคเบาหวาน ระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูง ระดับแคลเซียมในเลือดสูง การเพิ่มขึ้นของไข่ขาวในปัสสาวะ และการทำงานของไตลดลง แสดงดังรูป 2

2.4 ภาวะอักเสบในร่างกายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีผลต่อการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดเป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA syndrome) เมื่อตรวจเลือดมักพบระดับ ซี-รีแอททีฟโปรตีน (C-reactive protein, CRP) เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจ และเพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นตามมา [15]

ปัจจุบันทั้งสมาคมโรคหัวใจ และสมาคมโรคไตของสหรัฐอเมริกาจัดว่า โรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนั้นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันสูงตาม เช่น ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน การสูบบุหรี่ สูงอายุ เบาหวาน เป็นต้น



รูป 2 เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิด coronary artery calcifiaction ในผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดจากเบาหวาน [14]

ตาราง 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป	ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง
อายุมาก	โรคไตเรื้อรัง
เพศชาย	ไขข่าวในปัสสาวะ
เชื้อชาติผิวขาว	ปริมาณสารน้ำเกินในร่างกาย
ความดันโลหิตสูง	ความผิดปกติของระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัส
ไขมันชนิด LDL คลอเรสเตอรอล ในเลือดสูง	ภาวะโลหิตจาง
ไขมัย HDL คลอเรสเตอรอล ในเลือดต่ำ	ภาวะขาดสารอาหาร
เบาหวาน	ภาวะอักเสบในร่างกาย
สูบบุหรี่	ภาวะติดเชื้อ
ขาดการออกกำลังกาย	ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ
ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน	ภาวะของเสียคั่งในร่างกาย
ความเครียดสูง	
ประวัติโรคหัวใจ และหลอดเลือดในครอบครัว	

แนวทางการรักษาการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

1. การหยุดสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน โรคไตเรื้อรัง และการเสียชีวิต ข้อมูลการศึกษาพบชัดเจนว่า การหยุดสูบบุหรี่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน[16] และสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้[17]

2. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบา

หวานโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหัวใจวายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[18] การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานสามารถลดอัตราการเกิดโรคไตจากเบาหวาน โรคตาจากเบาหวาน[19] และเชื่อว่าจะช่วยลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย

3. ยาแอสไพริน

สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน แต่อย่างไรก็ตามขาดข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ดังนั้นการเลือกใช้ยาแอสไพริน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ละรายควรพิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเกิดภาวะเลือดออกง่ายตามความเหมาะสม

4. การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสะแตติน (statins) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 21 [20] และจากข้อมูลข้างต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจัดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นปัจจุบันจึงแนะนำให้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยากลุ่มสะแตติน ให้มีระดับไขมันชนิด LDL คลอเรสเตอรอล

น้อยกว่า 100 มล./ดล.

5. การรักษาความดันโลหิตสูง

อ้างอิงจากข้อมูลการรักษาความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด [21] และยากลุ่มยับยั้งเอซีอี (angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors) [22] และเออาร์บี (angiotensin II receptor blockers (ARB) [23, 24] สามารถลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไต ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ ดังนั้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังแนะนำว่า ควรรักษาความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท และพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มยับยั้งเอซีอีและเออาร์บี เป็นอันดับแรก เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพึงระวังภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือด ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้

พิจารณากำจัดปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังอื่นๆ ดังกล่าวข้างต้น เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถสรุปเป็นข้อๆ ได้ดังต่อไปนี้

1. การรักษาภาวะโลหิตจาง การรักษาภาวะโลหิตจาง ช่วยให้คุณภาพชีวิต และอาการทางโรคหัวใจวายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดีขึ้น นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่า การรักษาภาวะโลหิตจางช่วยลดการหนาตัวระยะแรกของผนังหัวใจ ปัจจุบันแนะนำรักษาภาวะโลหิตจางให้ระดับฮีโมโกลบิน ระหว่าง 11-12 กรัมต่อดล. [25]

2. การลดไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ ยากลุ่มยับยั้งเอซีอี และเออาร์บี สามารถชะลอการเสื่อมของไต ร่วมกับการลดอัตราการเกิด microalbuminuria และลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ [26, 27]

3. การควบคุมระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด ระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต้นควรมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดระหว่าง 2.7-4.6 มล./ดล. และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ควรมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดระหว่าง 3.5-5.5 มล./ดล. ร่วมกับควบคุมผลคูณของแคลเซียมกับฟอสฟอรัสในเลือด (calcium phosphate product) น้อยกว่า 55 มล.ต่อดล. โดยการจำกัดอาหารที่มีฟอสฟอรัสสูงหรือควรรับประทานปริมาณฟอสฟอรัสน้อยกว่า 800 มก.ต่อวัน ร่วมกับการรับประทานยาจับฟอสฟอรัสในอาหาร (phosphate binders) ได้แก่ แคลเซียม คาร์บอเนต(calcium carbonate), แคลเซียม อะซีเตต (calcium acetate), อลูมิเนียม ไฮดรอกไซด์(aluminum hydroxide) ในกรณีที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงควรงดรับประทานยาที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบชั่วคราว และปรับเปลี่ยนเป็นยากลุ่มอื่นแทน

4. การรักษาภาวะอักเสบในร่างกาย การรักษาภาวะ**อักเสบในร่างกาย**ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าได้ประโยชน์มากพอ แม้จะมีบางรายงานการศึกษาการใช้วิตามินอี ซึ่งเป็น antioxidant สามารถช่วยให้อาการทางโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยดีขึ้น [28]

สรุป

จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบมีความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป และมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังนั้นการรักษา และป้องกันตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ 1) ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมน้ำหนัก การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน การใช้ยาแอสไพริน การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยาสะแตติน การรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่มยับยั้งเอซีอี และเออาร์บี 2) ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การรักษาภาวะโลหิตจาง การลดปริมาณไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ และการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56(6): 2214-9.

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(5 Suppl 3): S112-9.

3. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al.: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004; 15(5): 1307-15.

4. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al.: Prognostic value of serum creatinine and 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(5 Suppl): I80-93.

5. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ: Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. Stroke 1997; 28(3): 557-63.

6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004; 164(6): 659-63.

7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351(13): 1296-305.

8. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, et al.: Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. Am J Kidney Dis 2005; 46(5): 845-55.

9. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al.: Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant 2004; 19(1): 121-32.

10. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al.: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106(14): 1777-82.

11. 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(6): 1024-30.

12. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31(4): 607-17.

13. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2002; 39(4): 695-701.

14. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al.: Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. Kidney Int 2004; 66(5): 2022-31.

15. Menon V, Greene T, Wang X, et al.: C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 68(2): 766-72.
16. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D: Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. Arch Intern Med 2000; 160(7): 939-44.
17. Regalado M, Yang S, Wesson DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. Am J Kidney Dis 2000; 35(4): 687-94.
18. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al.: Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. Am J Kidney Dis 2001; 38(6): 1398-407.
19. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med 2000; 342(6): 381-9.
20. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al.: Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008; 336(7645): 645-51.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351(9118): 1755-62.
22. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med 1993; 118(8): 577-81.
23. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345(12): 861-9.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345(12): 851-60.
25. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50(3): 471-530.
26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al.: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med 2003; 138(7): 542-9.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 139(4): 244-52.
28. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al.: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356(9237): 1213-8.