

INFLAMMATION ET STRESS OXYDANT DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

par

G.A. KAYSEN*

L'insuffisance rénale terminale (IRT) est caractérisée par un taux exceptionnellement élevé de mortalité, comparable à celui du cancer colique métastasé. La plus grande part de cette mortalité est due à des causes cardiovasculaires [1] et elle est prédite à la fois par l'hypoalbuminémie [2, 3] et par l'élévation des protéines de la phase aiguë [4, 5] ou des cytokines qui en régulent la production [6].

Bien que l'hypoalbuminémie soit le facteur prédictif de mortalité le plus généralement reconnu, il est probable que ce sont ses causes, et non la diminution de l'albuminémie par elle-même, qui sont responsables de la mortalité. Même s'il est établi que la malnutrition calorico-protéique peut entraîner une hypoalbuminémie et que la malnutrition peut entraîner la mort ou contribuer à la mortalité relevant d'autres causes, l'inflammation est de plus en plus reconnue comme une cause importante, et peut être même la principale cause, de l'hypoalbuminémie chez les patients dialysés [6-10]. Cet effet de l'inflammation sur la composition des protéines plasmatiques est la conséquence de la réponse de phase aiguë, où certaines protéines voient leur taux de synthèse médié au niveau transcriptionnel augmenter [11-14], tandis que d'autres protéines voient leur synthèse diminuer au niveau transcriptionnel et leur concentration plasmatique baisser [15].

Les protéines positives de la phase aiguë comprennent la protéine C réactive (CRP), une protéine associée à la formation de l'amylose secondaire, la protéine amyloïde sérique A (SAA), le fibrinogène, des membres de la cascade du complément et la protéine porteuse du cuivre, ou céruléoplasmine. Les protéines négatives de la phase aiguë comprennent l'albumine, la pré-albumine, la transferrine et l'apolipoprotéine AI (apo AI). Alors que la malnutrition, comme l'inflammation, entraîne

* Division de néphrologie, département de médecine de l'université de Californie à Davis et département des Vétérans du système de santé de Californie du Nord, Davis, Californie 95616 et Mather, Californie 95655, États-Unis.

une diminution des protéines de ce dernier groupe, elle n'entraîne pas d'augmentation du taux des protéines positives de la phase aiguë, ce qui permet de différencier ces deux conditions l'une de l'autre.

Nous avons précédemment rapporté que le taux des protéines de la phase aiguë était élevé chez environ 30 p. 100 des hémodialysés [7]. D'autres ont montré qu'une proportion comparable des patients dialysés montre des signes d'inflammation [4, 16]. Pour l'instant, le mécanisme de cette réponse inflammatoire chez les patients dialysés n'est pas entièrement élucidé, bien que la dialyse, la perte des mécanismes de défense contre l'oxydation et l'état urémique par lui-même aient été incriminés.

La mortalité anormalement élevée des patients dialysés est principalement la conséquence d'une atteinte vasculaire. Il est donc également important d'analyser les effets de la réponse inflammatoire sur les lipoprotéines et sur l'endothélium des vaisseaux.

SOURCES POTENTIELLES DE L'INFLAMMATION

Il est possible que l'insuffisance rénale contribue par elle-même à la réponse inflammatoire. Dans une étude, les concentrations sériques de l'IL-6 et du TNF α étaient significativement augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, sans qu'il apparaisse de différence entre les patients dialysés au long cours et ceux non encore dialysés [17, 18], tandis que d'autres ont observé une élévation surtout chez les patients hémodialysés [19]. L'hémodialyse à l'aide de membranes bio-incompatibles a été impliquée comme une cause potentielle d'induction de l'inflammation chez les patients atteints d'IRT [20]. Les membranes bio-incompatibles telles que la Cuprophane[®] activent les leucocytes [21] et le complément [22] et peuvent même exercer des effets sur la fonction rénale résiduelle [23]. Kaizu et al. [10] ont montré que les propriétés des membranes de dialyse constituaient un des facteurs prédictifs du niveau de l'IL-6 chez leurs patients. Une activation des cytokines est observée au cours d'hémodialyses effectuées à l'aide de membranes de Cuprophane[®] [24], contrairement aux membranes biocompatibles [25, 26].

La technique de réutilisation peut également contribuer aux interactions entre le sang et la membrane de dialyse, entraînant une perte de protéines et des modifications de la réponse de phase aiguë [7, 27]. Les réaction pyrogènes, en l'absence de septicémie, sont étroitement associées à la réutilisation [28]. D'autres auteurs ont suggéré que la dialyse, même avec des membranes biocompatibles, peut entraîner une activation de la réponse de phase aiguë. Honkanen et al. ont observé une augmentation très rapide et similaire de l'IL-1 β et de la protéine amyloïde A (SAA) au cours d'une hémodialyse de 240 minutes avec des membrane de Cuprophane[®], d'acétate de cellulose ou de polyméthylméthacrylate [29], ces deux dernières étant des membranes réputées biocompatibles. Une production de cytokines a été observée au cours de la dialyse in vitro de sang complet [30], suggérant que l'interaction entre les membranes et les cellules nucléées stimule directement la production de cytokines. L'hémodialyse active également les cellules mononuclées, si bien qu'elles répondent plus intensément à une exposition ultérieure aux endotoxines [31]. Ainsi l'hémodialyse apparaît comme une source potentielle d'inflammation avec diverses variétés de membranes, bien que la plupart des auteurs, dont nous-

mêmes, n'aient pas trouvé de preuve convaincante d'activation de la phase aiguë au cours de dialyses effectuées avec des membranes autres que la Cuprophane®.

L'exposition du sang aux membranes de dialyse n'explique pas la variabilité observée au sein de la population des dialysés. Dans leur majorité, les patients hémodialysés ont des concentrations sériques normales de CRP et de SAA. De plus, la réponse de phase aiguë joue également un rôle important dans le niveau de l'albuminémie des patients traités par DPCA [32, 33]. De fait, dans notre population de patients dialysés, nous avons observé que les taux de la CRP et de la SAA étaient significativement plus élevés chez les patients traités par dialyse péritonéale que chez ceux traités par hémodialyse [32, 33]. L'exposition de la membrane péritonéale aux particules plastiques provenant des poches de dialyse pourrait être une des sources de l'inflammation dans cette population, une autre source potentielle étant le cathéter intrapéritonéal.

La plupart des patients dialysés ne montrent pas de signes évidents d'activation de la réponse inflammatoire. La distribution des valeurs de la CRP et de la SAA dans la population des patients hémodialysés est fortement déviée [7, 8], de même que celle de l'IL-6 [6], suggérant que des facteurs propres à chaque patient, tels que le type d'accès vasculaire, une infection latente ou une réponse variable à la membrane de dialyse utilisée jouent un rôle. À l'appui de cette hypothèse vient l'observation de Bergström [9] que les patients ayant une CRP > 20 mg/l avaient des signes cliniques d'infection. Ce fait suggérerait que les patients ayant des valeurs déviées vers le haut des protéines de la phase aiguë ou des cytokines ont une infection cliniquement manifeste. Toutefois Bologa et al. [6], après exclusion soigneuse des patients ayant des signes patents d'infection, ont observé une distribution de l'IL-6 similaire à celle que nous avons décrite pour les protéines de la phase aiguë chez nos patients [7, 8]. Au total, il reste difficile de dire quel est le processus spécifique intervenant dans l'activation des protéines de la phase aiguë chez les patients dialysés, tout en sachant que ce processus ne se déclenche pas à tout moment chez tous les patients.

Un autre fait significatif est la variabilité des cytokines et des protéines de la phase aiguë avec le temps. Les études transversales ont trouvé une corrélation étroite entre la concentration de l'albumine et celle de la CRP [7, 8], ainsi qu'entre la mortalité et les concentrations de l'IL-6 [6] et de la CRP [5], ces déterminations ayant été faites au même moment. Cependant, dans une étude longitudinale portant sur 37 patients, nous avons constaté que les concentrations sériques de deux protéines de la phase aiguë, la CRP et la glycoprotéine acide α_1 , variaient significativement avec le temps en l'absence de toute modification du type de membrane de dialyse ou du traitement, ce qui suggère que des facteurs non liés à l'hémodialyse interviennent dans les modifications de l'expression de la réponse de phase aiguë chez ces patients [34]. La variance de la CRP était d'un ordre de grandeur supérieur à celui de l'albumine ou de la transferrine [34]. Ainsi, des facteurs autres que la dialyse, spécifiques à chaque patient, pourraient intervenir dans l'initiation de la réponse inflammatoire.

STRESS OXYDANT

Un ensemble de travaux récents concourt à suggérer que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique subissent des modifications délétères de la struc-

ture des protéines et des lipides secondaires à la perte des défenses antioxydantes, à l'augmentation du stress oxydant ou à d'autres modifications postsynthétiques de la structure des protéines médiées par la glycation ou la carbamylation. L'insuffisance rénale réduit l'activité antioxydante du plasma [35-37]. L'augmentation du stress oxydant est attestée par l'augmentation du malondialdéhyde (MDA) dans les membranes des érythrocytes et par la diminution des formes réduites du glutathion. L'activité de la glutathionperoxydase plasmatique est également réduite dans l'IRC [38]. L'activité de la superoxydedismutase et de la glutathionperoxydase est diminuée tant dans le plasma que dans les érythrocytes. Un déficit en agents réducteurs (ascorbate, sélénium et zinc) jouerait un rôle additionnel à l'origine du stress oxydant [39, 40]. Il existe également une déplétion en vitamine E [41].

L'augmentation du stress oxydant apparaît bien avant que le patient ne soit dialysé. Une fois que la dialyse de suppléance est commencée, l'altération oxydative des éléments du sang circulant apparaît [42, 43]. L'hémodialyse ne réduit pas le stress oxydant mais, au contraire, l'accentue [44, 45]. L'augmentation du stress oxydant conduit à la peroxydation lipidique [46] et à l'altération oxydative des lipoprotéines.

Les membranes cellulaires sont également une cible pour l'atteinte oxydative. Stenwinkel et al. ont montré que la diminution des phospholipides érythrocytaires chez les insuffisants rénaux non encore dialysés était la plus forte chez ceux atteints de malnutrition [47], la dialyse corrigeant partiellement l'anomalie. Ces observations ne permettent pas de distinguer clairement si l'altération oxydative est la conséquence de causes nutritionnelles ou de l'inflammation, mais elles suggèrent certainement qu'il existe une relation entre inflammation et stress oxydant.

GLYCATION

Un autre mécanisme potentiel est l'altération de la structure des protéines et des lipides par glycation [48]. Les produits de glycation avancée (*Advanced Glycation End products* ou AGE) habituellement associés au diabète [49] tels que la pentosidine, et les produits de lipoxydation avancée (*Advanced Lipoxidation End products* ou ALE) tels que la malondialdéhydelysine [50] sont élevés dans le plasma des insuffisants rénaux indépendamment du niveau de la glycémie. Ces substances sont augmentées dans le diabète du fait de l'hyperglycémie prolongée. Elles proviennent de la réaction du glucose et d'autres hydrates de carbone avec les protéines, plus spécifiquement avec la lysine, par glycation non enzymatique et oxydation (glycoxydation) des protéines. Au cours du diabète, elles jouent probablement un rôle dans la progression de l'atteinte rénale [51].

Le rein joue normalement un rôle important dans le métabolisme des AGE, qui y subissent une filtration glomérulaire suivie d'une capture par les cellules tubulaires où ils sont métabolisés [52]. La plus grande partie de la pentosidine circulante étant liée à des protéines de haut poids moléculaire telles que l'albumine, la dialyse a peu d'effets sur la concentration des AGE [53]. Les AGE peuvent jouer un rôle en activant les cellules mononuclées, déclenchant ainsi directement une réponse inflammatoire [47]. Toutefois, l'inflammation elle-même peut réciproquement jouer un rôle dans la production des AGE [54, 55]. Cependant, alors que les AGE et les composés associés peuvent modifier tant les protéines, notamment dans

l'endothélium vasculaire [56], que les lipoprotéines [57, 58], jouant ainsi un rôle significatif dans le développement de l'atteinte vasculaire des insuffisants rénaux, on s'explique mal que leur augmentation chez tous les patients dialysés n'entraîne une activation de la réponse de phase aiguë ou une hypoalbuminémie que chez une fraction de ces patients. C'est cette fraction qui présente le risque le plus élevé de morbidité et de mortalité mais, jusqu'à présent, la relation entre les deux processus n'a pas été complètement élucidée.

EFFETS DE L'INFLAMMATION ET DE L'OXYDATION DES LIPOPROTÉINES

Au cours du processus inflammatoire, la SAA est incorporée dans les HDL et déplace l'apo AI [59] (fig. 1). Le contenu en triglycérides des HDL est augmenté [60]. La paraoxonase et la PAF-AH (*Platelet Activating Factor Acetyl Hydrolase*) joueraient un rôle préventif vis-à-vis de la peroxydation des autres lipoprotéines, y compris les LDL. L'activité tant de la paraoxonase que de la PAF-AH est diminuée. L'activité de la paraoxonase reste supprimée longtemps après que les protéines de la phase aiguë soient retournées à la normale après un épisode de stress chirurgical mineur [61]. La paraoxonase joue un rôle important dans la prévention de l'oxydation des HDL [62]. La modification oxydative des LDL est impliquée dans l'athérogenèse [63-65]. Ainsi, l'interaction entre l'inflammation aiguë et la structure des lipoprotéines, spécifiquement la structure des HDL, serait le lien entre la maladie vasculaire accélérée et l'inflammation chez les urémiques. L'inflammation peut, par elle-même, oxyder directement les lipoprotéines, outre le fait qu'elle réduit les mécanismes de défense potentiels contre l'oxydation des lipoprotéines.

La myéloperoxydase, enzyme produite par les polynucléaire neurophiles [66], modifie oxydativement les LDL [67] par nitration oxydative de la tyrosine et par d'autres modifications des résidus tyrosine [68] (voir fig. 1). L'ascorbate et le probucol inhibent tous deux l'oxydation des LDL catalysée par la myéloperoxydase, fournissant ainsi une ouverture potentielle pour une intervention thérapeutique. La céruléoplasmine, qui transporte le cuivre, est une protéine de la phase aiguë dont la concentration s'élève au cours de l'inflammation. Elle se comporte également comme un oxydant pour les lipoprotéines au cours de l'inflammation aiguë [59].

Les anomalies lipidiques prédictives du risque global de mortalité sont la diminution des HDL, l'augmentation des triglycérides (TG) ou l'augmentation du rapport TG/HDL. Le cholestérol total est lui-même en relation inverse avec la mortalité, ce qui suggère que les altérations qualitatives de la composition des lipides circulants ou de l'endothélium sont plus importantes que la concentration des lipides totaux, tout particulièrement le paradigme classique de l'élévation du cholestérol-LDL conduisant à l'athérome vasculaire.

En l'absence d'inflammation, l'activité antioxydante des HDL est habituellement normale chez les patients hémodialysés [69], bien que leur concentration sérique totale soit diminuée. Une réduction de la taille des particules HDL est associée à la résistance à l'insuline et s'accompagne d'une réduction de taille des particules LDL et d'une hypertriglycéridémie [70].

Toutefois, la mortalité des urémiques est principalement due aux accidents cardiovasculaires et non à l'infection. Les facteurs prédictifs de la mortalité

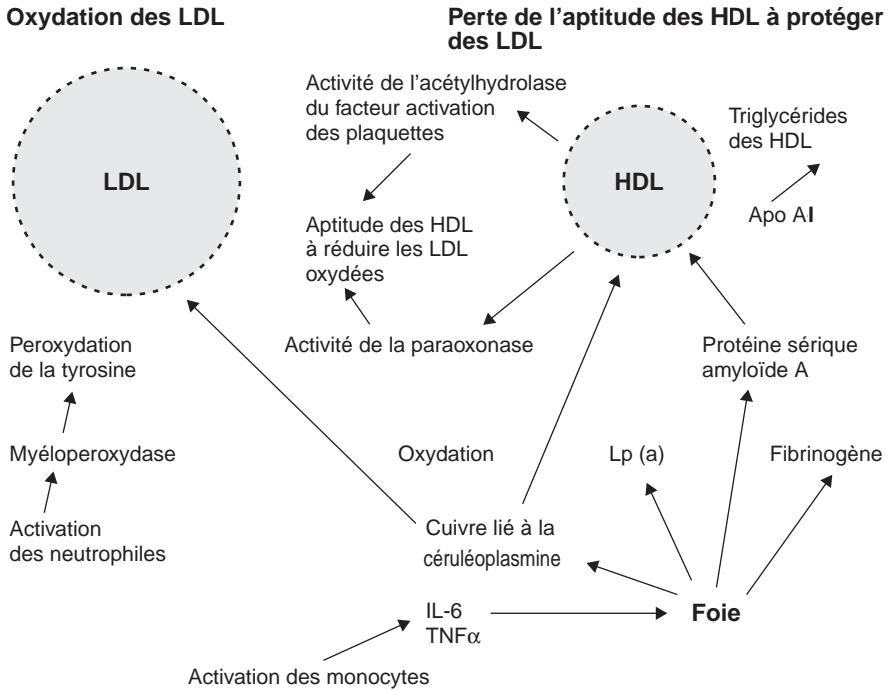


FIG. 1. — La réponse inflammatoire déclenche la transcription des gènes codant pour le fibrinogène, la Lp (a), la céruléoplasmine et la protéine sérique amyloïde A (SAA). La céruléoplasmine est une protéine transporteuse du cuivre qui peut oxyder à la fois les HDL et les LDL. La SAA déplace l'apo AI des HDL. Au cours de l'inflammation l'activité de la PAF-AH et de la paraoxonase est réduite, entraînant une incapacité des HDL à réduire l'oxydation des HDL. Outre l'effet de la céruléoplasmine, l'inflammation provoque également l'oxydation du LDL par l'action de la myéloperoxydase leucocytaire.

cardiovasculaire sont un taux faible du cholestérol-HDL et un taux élevé des triglycérides. De fait, ce sont les patients ayant le taux le plus faible de cholestérol total qui meurent d'atteinte vasculaire et non ceux ayant les taux de LDL les plus élevés [3]. Les effets combinés de l'inflammation et des lésions oxydatives sur la structure et la fonction des lipoprotéines sont un élément d'explication de ce paradoxe apparent.

RELATIONS ENTRE INFLAMMATION, MALNUTRITION ET MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

Au total, il apparaît qu'une large fraction des patients au stade d'IRT présente des signes d'inflammation. L'inflammation, qu'elle soit isolée ou associée à un faible apport calorico-protéique, entraîne des modifications à la fois de la compo-

sition des protéines plasmatiques et de la morphométrie corporelle analogues à celles observées au cours de la malnutrition. On pourrait s'attendre à ce que l'infection soit une cause immédiate de mort chez les patients dialysés, et cela est parfois le cas [27]. Cependant la cause première de mortalité chez ces patients reste l'atteinte cardiovasculaire [1, 71]. Ce fait apparaît surprenant si l'on considère qu'il existe une relation inverse entre les marqueurs de l'inflammation et le taux du cholestérol total du sérum [6]. L'hypocholestérolémie prédit la mort presque aussi étroitement que l'hypoalbuminémie [3]. La relation entre l'inflammation et les protéines dont la concentration plasmatique est augmentée au cours de l'inflammation peut aider à expliquer ce paradoxe apparent. La lipoprotéine (a) (Lp (a)) est un important facteur de risque d'athérosclérose [72, 73]. Habituellement sa concentration plasmatique est génétiquement déterminée [74], mais elle peut augmenter dans certaines conditions pathologiques acquises, telles que le syndrome néphrotique [75-78], le diabète [79] et l'insuffisance rénale chronique [79, 80]. Elle apparaît également régulée comme une protéine de la phase aiguë chez les insuffisants rénaux [81], de même qu'au cours d'autres conditions telles que les suites d'un infarctus du myocarde [82, 83] ou d'une intervention chirurgicale [83], où la CRP et la Lp (a) augmentent et diminuent de concert, en parallèle avec les autres protéines de la phase aiguë (voir fig. 1).

Ces observations ne sont pas limitées à des événements survenant au cours d'une phase postlésionnelle. La concentration de la Lp (a) est étroitement associée à celle d'autres protéines de la phase aiguë chez les patients atteints d'affections rhumatismales chroniques [84, 85]. La Lp (a) et la CRP se révèlent corrélées positivement dans de larges séries de patients hospitalisés non insuffisants rénaux, tandis que la Lp (a) et l'albumine sont corrélées négativement [86]. Outre le rôle de l'élévation de la Lp (a) sous l'effet de l'inflammation chez les dialysés, des modifications de la concentration d'autres protéines sont également potentiellement associées au risque cardiovasculaire.

Le fibrinogène est augmenté en tant que composant de la réponse de phase aiguë [11] (voir fig. 1). La concentration plasmatique du fibrinogène est également un facteur de risque de coronaropathie et elle est en corrélation inverse avec celle de l'albumine chez les dialysés [7]. D'autres protéines de la phase aiguë peuvent également favoriser l'athérogenèse en altérant la structure et, partant, la fonction des lipoprotéines.

La substance amyloïde A (SAA) est une protéine de phase aiguë dont la concentration varie directement avec celle de la CRP et inversement avec celle de l'albumine chez les patients traités aussi bien par hémodialyse [7] que par dialyse péritonéale [32, 87]. Au fur et à mesure que le taux de la SAA augmente, celui de l'apo AI diminue [59], car la SAA déplace l'apo AI des HDL. La concentration des enzymes responsables de l'effet antiathérogène des HDL, notamment la paraoxonase et la platelet activating factor acétylhydrolase, diminuent en proportion du contenu en SAA des HDL, rendant ainsi les HDL incapables de protéger contre les effets des LDL. De plus, un taux faible des HDL favorise par lui-même la mortalité cardiovasculaire des patients dialysés [88].

La céruléoplasmine, autre protéine de la phase aiguë, peut également altérer les HDL et diminuer ainsi leur capacité de protection à l'égard de l'oxydation [59]. Alors que les LDL sont déjà athérogènes par elles-mêmes, les LDL oxydées sont beaucoup plus athérogènes encore et le stress oxydant provoqué par la céruléo-

plasmine constitue un autre lien potentiel entre l'inflammation et l'athérogenèse chez les patients dialysés.

CONCLUSION

Les modifications postsynthétiques des lipoprotéines médiées par l'oxydation et l'inflammation ainsi que les altérations de la composition des protéines plasmatiques favorisent fortement le développement d'une atteinte vasculaire chez les patients en insuffisance rénale terminale. Des actions visant à réduire les facteurs qui provoquent ces réponses sont nécessaires et elles devraient entraîner plus de résultats cliniquement utiles que celles dirigés vers la seule correction des facteurs de risque conventionnels tels que l'élévation du cholestérol LDL total.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Professeur Paul Jungers qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM 1995. Annual data report. *Am J Kidney Dis*, 1995, **26**, S1-186.
2. OWEN WFJ, LEW NL, LIU Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis [see comments]. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1001-1006.
3. LOWRIE EG, LEW NL. Death risk in hemodialysis patients : the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*, 1990, **15**, 458-482.
4. ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **55**, 648-658.
5. 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**, 469-476.
6. BOLOGA RM, LEVINE DM, PARKER TS. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 107-114.
7. KAYSEN GA, STEVENSON FT, DEPNER TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 658-668.
8. KAYSEN GA, YEUN J, DEPNER T. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab*, 1997, **23**, 218-224.
9. BERGSTRÖM J, HEIMBÜRGER O, LINDHOLM B, QURESHI AR. Elevated serum CRP is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**, 573 (Abstract).
10. KAIZU Y, KIMURA M, YONEYAMA T et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998, **31**, 93-100.
11. KULKARNI AB, REINKE R, FEIGELSON P. Acute phase mediators and glucocorticoids elevate α_1 acid glycoprotein gene transcription. *J Biol Chem*, 1985, **260**, 15386-15389.
12. JAMIESON JC, KAPLAN HA, WOLOSKI BMNJ et al. Glycoprotein biosynthesis during the acute-phase response to inflammation. *Can J Biochem Cell Biol*, 1983, **61**, 1041-1048.

13. KOJ A, GAULDIE J, REGOECSEI E et al. The acute-phase response of cultured rat hepatocytes. *Biochem J*, 1984, **224**, 505-514.
14. PERLMUTTER DH, DINARELLO CA, PUNSAL PI, COLTEN HR. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest*, 1986, **78**, 1349-1355.
15. MOSHAGE HJ, JANSSEN JAM, FRANSSEN JH et al. Study of the molecular mechanisms of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*, 1987, **79**, 1635-1641.
16. STENVINKEL P, HEIMBURGER O, PAULTRE F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, **55**, 1899-1911.
17. HERBELIN A, URENA P, NGUYEN AT. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 1991, **39**, 954-960.
18. PEREIRA BJ, SHAPIRO L, KING AJ et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1994, **45**, 890-896.
19. CAVAILLON JM, POIGNET JL, FITTING C, DELONS S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron*, 1992, **60**, 307-313.
20. LONNEMANN G, BINGEL M, KOCH KM et al. Plasma interleukin-1 activity in humans undergoing hemodialysis with regenerated cellulosic membranes. *Lymphokine Res*, 1987, **6**, 63-70.
21. CANIVET E, LAVAUD S, WONG T et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 1994, **23**, 41-46.
22. PERTOSA G, TARANTINO EA, GESUALDO L, SCHENA FP. C5b-9 generation and cytokine production in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1993, **41**, S221-S225.
23. HAKIM RM, WINGARD RL, PARKER RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Eng J Med*, 1994, **331**, 1338-1342.
24. MEMOLI B, LIBETTA C, RAMPINO T et al. Interleukin-6 production of uraemic haemodialysed patients : effects of different membranes. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, **6 (Suppl. 2)**, 96-98.
25. ZAOU P, HAKIM RM. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **4**, 1711-1718.
26. CHOLLET-MARTIN S, STAMATAKIS G, BAILLY S et al. Induction of tumour necrosis factor-alpha during haemodialysis. Influence of the membrane type. *Clin Exp Immunol*, 1991, **831**, 329-332.
27. KAPLAN AA, HALLEY SE, LAPKIN RA, GRAEBER CW. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialyzers. *Kidney Int*, 1995, **47**, 573-578.
28. TOKARS JI, ALTER MJ, MILLER E et al. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1994. *ASAIO Journal*, 1997, **43**, 108-119.
29. HONKANEN E, GRONHAGEN-RISKA C, TEPPU AM et al. Acute-phase proteins during hemodialysis : correlations with serum interleukin-1 beta levels and different dialysis membranes. *Nephron*, 1991, **57**, 283-287.
30. PEREIRA BJ, SNODGRASS B, BARBER G et al. Cytokine production during in vitro hemodialysis with new and formaldehyde- or renalin-reprocessed cellulose dialyzers. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**, 1304-130.
31. POMIANEK MJ, COLTON CK, DINARELLO CA, MILLER LC. Synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 receptor antagonist, but not interleukin-1 by human mononuclear cells in enhanced by exposure of whole blood to shear stress. *ASAIO Journal*, 1996, **42**, 52-59.
32. YEUN JY, KAYSEN GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997, **30**, 923-927.
33. HAN DS, LEE SW, KANG SW et al. Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 1996, **12**, 288-292.
34. KAYSEN GA, DUBIN JA, MULLER HG et al. and the HEMO Study. The acute phase response varies with time and is the primary predictor of changes in serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol (abstract)*, 1999.
35. MIMIC-OKA J, SIMIC T, DJUKANOVIC L et al. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 1999, **51**, 233-241.
36. MIMIC-OKA J, SIMIC T, EKMESCIC V, DRAGICEVIC P. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 1995, **44**, 44-48.

37. MARTIN-MATEO MC, DEL CANTO-JAFIEZ E, BARRERO-MARTINEZ MJ. Oxidative stress and enzyme activity in ambulatory renal patients undergoing continuous peritoneal dialysis. *Ren Fail*, 1998, **20**, 117-124.
38. YOSHIMURA S, SUEMIZU H, NOMOTO Y et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron*, 1996, **73**, 207-211.
39. LOUGHREY CM, YOUNG IS, LIGHTBODY JH et al. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med*, 1994, **87**, 679-683.
40. TSUKAMOTO Y, IWANAMI S, MARUMO F. Disturbances of trace element concentrations in plasma of patients with chronic renal failure. *Nephron*, 1980, **26**, 174-179.
41. PAUL JL, MAN NK, MOATTI N, RAICHVARG D. Membrane phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic hemodialysis. *Nephrologie*, 1991, **12**, 4-7.
42. HASHIMOTO H, MIO T, SUMINO K. Lipid abnormalities of erythrocyte membranes in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*, 1996, **252**, 137-145.
43. SCHEITTLER V, WIELAND E, METHE H et al. Oxidative stress during dialysis : effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2588-2593.
44. TOBOREK M, WASIK T, DROZDZ M et al. Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism*, 1992, **41**, 1229-1232.
45. LIN TH, CHEN JG, LIAW JM, JUANG JG. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biol Trace Elem Res*, 1996, **51**, 277-283.
46. PAUL JL, SALL ND, SONI T et al. Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron*, 1993, **64**, 106-109.
47. STENVINKEL P, HOLMBERG I, HEIMBURGER O, DICZFALUSY U. A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 2594-2600.
48. WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, NGUYEN-KHOA T et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*, 1998, **161**, 2524-2532.
49. CHELLAN P, NAGARAJ RH. Protein crosslinking by the Maillard reaction : dicarbonyl-derived imidazolium crosslinks in aging and diabetes. *Arch Biochem Biophys*, 1999, **368**, 98-104.
50. MIYATA T, VAN YPERSELE DE STRIHOU C, KUROKAWA K et al. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : origin and significance of « carbonyl stress » in long-term uremic complications. *Kidney Int*, 1999, **55**, 389-399.
51. COOPER ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*, 1998, **352**, 213-219.
52. MIYATA T, UEDA Y, HORIE K et al. Renal catabolism of advanced glycation end products : the fate of pentosidine. *Kidney Int*, 1998, **53**, 416-422.
53. ODETTI P, COSSO L, PRONZATO MA. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **11**, 2110-2113.
54. ANDERSON MM, HAZEN SL, HSU FF, HEINECKE JW. Human neutrophils employ the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to convert hydroxy-amino acids into glycolaldehyde, 2-hydroxypropanal, and acrolein. A mechanism for the generation of highly reactive alpha-hydroxy and alpha, beta-unsaturated aldehydes by phagocytes at sites of inflammation. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 424-432.
55. ANDERSON MM, REQUENA JR, CROWLEY JR et al. The myeloperoxidase system of human phagocytes generates nepsilon- (carboxymethyl) lysine on proteins : a mechanism for producing advanced glycation end products at sites of inflammation. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 103-113.
56. STITT AW, HE C, VLASSARA H. Characterization of the advanced glycation end-product receptor complex in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **256**, 549-556.
57. SOBAL G, SINZINGER H, MENZEL EJ. Binding of long-term glycated low density lipoprotein and AGE-albumin by peripheral monocytes and endothelial cells. *J Recept Signal Transduct Res*, 1999, **19**, 267-281.
58. GUGLIUCCI CRERICHE A, DUMONT S, SIFFERT JC, STAHL AJ. In vitro glycated low-density lipoprotein interaction with human monocyte-derived macrophages. *Res Immunol*, 1992, **143**, 17-23.

59. VAN LENTEN BJ, HAMA SY, DE BEER FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*, 1995, **96**, 2758-2767.
60. CABANA VG, LUKENS JR, RICE KS et al. HDL content and composition in acute phase response in three species : triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease. *J Lipid Res*, 1996, **37**, 2662-2674.
61. KUMON Y, NAKAUCHI Y, KIDAWARA K et al. A longitudinal analysis of alteration in lecithin-cholesterol acyltransferase and paraoxonase activities following laparoscopic cholecystectomy relative to other parameters of HDL function and the acute phase response. *Scand J Immunol*, 1998, **48**, 419-424.
62. AVIRAM M, ROSENBLAT M, BISGAIER CL et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 1581-1590.
63. WITZTUM JL, STEINBERG D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991, **88**, 1785-1792.
64. CHISOLM GM, PENN MS. Oxidized lipoproteins and atherosclerosis. In : V Fuster, R Ross, EJ Topol. *Atherosclerosis and coronary artery disease*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998 : 129-149.
65. STEINBRECHER UP, ZHANG HF, LOUGHEED M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, 1990, **9**, 155-168.
66. KLEBANOFF SJ, CLARK RA. *The neutrophil : function and clinical disorders*. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978 : 447-451.
67. PODREZ EA, SCHMITT D, HOFF HF, HAZEN SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest*, 1999, **103**, 1547-1560.
68. SAVENKOVA ML, MUELLER DM, HEINECKE JW. Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1994, **269**, 20394-20400.
69. HASSELWANDER O, MCENENY J, MCMASTER D et al. HDL composition and HDL antioxidant capacity in patients on regular haemodialysis. *Atherosclerosis*, 1999, **143**, 125-133.
70. LEE P, O'NEAL D, MURPHY B, BEST J. High density lipoprotein (HDL) particle composition in patients with end stage renal failure (ESRF) on chronic dialysis. *Aust NZ J Med*, 1997, **27**, 285-293.
71. ISEKI K, KAWAZOE N, FUKIYAMA K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1993, **44**, 115-119.
72. KOSTNER GM, AVOGARO P, CAZZOLATO G et al. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1981, **38**, 51-61.
73. UTERMANN G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science*, 1989, **246**, 904-910.
74. BOERWINKLE E, MENZEL HJ, KRAFT HG, UTERMANN G. Genetics of the quantitative Lp (a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp (a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Hum Genet*, 1989, **82**, 73-78.
75. WANNER C, RADER D, BARTENS W et al. Elevated plasma lipoprotein (a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*, 1993, **119**, 263-269.
76. DE SAIN-VAN DER VELDEN MGM, REIJNGOUD DJ, KAYSSEN GA et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein (a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 1474-1481.
77. KARADI I, ROMICS L, PALOS G et al. Lp (a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem*, 1989, **35**, 2121-2123.
78. SHORT CD, DURRINGTON PN, MALLICK NP et al. Serum lipoprotein (a) in men with proteinuria due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, **7 (Suppl. 1)**, 109-113.
79. GUILLAUSSEAU PJ, PEYNET J, CHANSON P et al. Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 976-979.
80. BLACK IW, WILCKEN DE. Decreases in apolipoprotein (a) after renal transplantation : implications for lipoprotein (a) metabolism. *Clin Chem*, 1992, **38**, 353-357.
81. KARIO K, MATSUO T, KOBAYASHI H et al. High lipoprotein (a) levels in chronic hemodialysis patients are closely related to the acute phase reaction. *Thromb Haemost*, 1995, **74**, 1020-1024.
82. HONDA Y, OSHIMA S, OGAWA H et al. Plasma lipoprotein (a) levels and fibrinolytic activity in acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 1994, **58**, 869-876.

83. NOMA A, ABE A, MAEDA S et al. Lp (a) : an acute-phase reactant ? *Chem Phys Lipids*, 1994, **68**, 411-417.
84. LEDUE TB, NEVEUX LM, PALOMAKI GE et al. The relationship between serum levels of lipoprotein (a) and proteins associated with the acute phase response. *Clin Chim Acta*, 1993, **223**, 73-82.
85. OREM A, DEGER O, CIMSIT G et al. Plasma lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behcet's disease. *Euro J Clin Chem Clin Biochem*, 1995, **33**, 473-478.
86. CONSTANS J, WENDLING G, PEUCHANT E et al. Lipoprotein (a) in 505 hospitalized patients with various pathological states : correlations with cardiovascular diseases and therapies. *Int Angiology*, 1996, **15**, 1-5.
87. GUNNELL J, YEUN JY, DEPNER TA, KAYSEN GA. Acute phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 63-72.
88. KOCH M, KUTKUHN B, GRABENSEE B, RITZ E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients : a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 2603-2611.