

소아 만성 콩팥병에서 나타나는 심혈관계 질환

경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실
조민현

Min Hyun Cho, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Corresponding Author: Min Hyun Cho, M.D.
Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea
Tel: +82-53-200-2741, Fax: +82-53-200-2029
E-mail: chomh@knu.ac.kr

Received: 4 February 2014
Revised: 11 February 2014
Accepted: 14 February 2014

Cardiovascular Disease in Pediatric Chronic Kidney Disease

Cardiovascular disease (CVD) has been identified as one of the most important factors influencing the long-term prognosis of patients with chronic kidney disease (CKD). However, in pediatric CKD, the clinical importance of CVD tends to be overlooked due to the lack of typical manifestations of CVD in this population. The literature has identified several traditional risk factors of CVD that originate from CKD, including hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity, in addition to new and non-traditional risk factors including anemia, secondary hyperparathyroidism, oxidative stress and inflammation. In cases of pediatric CKD, cardiovascular disease is usually restricted to subclinical manifestations such as left ventricular hypertrophy, thickening of intimal media on the carotid artery and calcification of the coronary artery. Therefore, risk factors of CVD in pediatric CKD patients should be closely monitored.

Key words: Cardiovascular disease, Children, Chronic kidney disease

개요

만성 콩팥병과 동반되어 나타나는 여러 장기들의 합병증은 환자의 예후 및 사망률을 결정하는 중요한 요인으로 인식되어 성인에서는 다양한 전향적인 연구들을 통해 그 위험 인자를 밝히려는 노력이 계속 되고 있다. 심혈관계 합병증의 경우 그 임상적 중요성이 특히 강조되고 있으나, 소아에서는 이러한 심혈관계 합병증의 임상 증상이 전형적인 양상을 보이지 이전 단계에 국한되는 경우가 많아 그 임상적 의의가 간과되는 경향이 있다. 본 종설에서는 소아 만성 콩팥병에서 나타날 수 있는 심혈관계 질환의 종류와 그 임상 양상을 알아 보고 이를 예방하기 위한 노력들을 살펴보고자 한다.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

역학

심혈관계 합병증은 성인과 마찬가지로 말기 신부전 소아 환자의 사망률을 결정하는 중요한 위험 인자임이 여러 보고를 통해 밝혀졌다. 말기 신부전을 가진 25세에서 34세 사이의 젊은 성인의 경우 심혈관계 합병증에 의한 사망률이 일반 성인에 비해 500배 이상 높은 것으로 보고되었다[1]. 투석 중인 소아 환자의 대규모 연구에서도 전체 소아 환자의 31.3%에서 심장 질환의 경험이 보고되었으며[2], 중등도 신부전의 경우에도 이러한 경향은 지속되는데 심혈관계 합병증의 발병 빈도가 일반인에 비해 19%가 높은 것으로 알려져 있다[3]. 특히 4세 미만의 어린 소아의 경우에는 심정지의 빈도가 연장아보다 5-10배 이상 높은 것으로 보고되었다[4]. 이러한 경향은 신장 이식 후에도 지속되는 양상을 보인다. 2000년 미국 신장 데이터 시스템(US Renal Data system, USRDS) 연례 보고에서는 소아기 때 말기 신부전으로 진단되어 19세 이전에 신장 이식을 받은 젊은 성인 환자의 35%가 심혈관계 질환으로 사망하였다고 보고하였고, 또한 성공적인 신장 이식 후 10년간 심혈관계 질환을 가장 흔한 사망 원인으로 보고하여[5], 소아기 심혈관계 합병증에 대한 관리의 중요성을 역설하고 있다[6].

원인 및 위험 인자

만성 콩팥병에서 전통적으로 알려진 심혈관계 위험 인자로는 나이, 성별, 흡연, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증, 비만, 동맥경화증, 인슐린 저항성 등이 있다. 2008년 USRDS 연례 보고에 따르면 만성 콩팥병의 단계가 높을수록, 나이가 많을수록 심혈관계 합병증의 빈도는 현저히 증가됨을 확인할 수 있다[7]. 고혈압의 경우, 초기 만성 콩팥병을 가진 소아의 48-54%가 고혈압을 가지고 있으며 말기 신부전에 이르면 50-75%가 고혈압을 가지게 된다고 보고하였다[8-10]. 특히 이러한 경향은 신장 이식 후에도 지속된다는 점에 주목할 필요가 있다[8, 9]. 만성 콩팥병에서 나타나는 고혈압은 다양한 발생 기전을 거쳐 나타날 수 있는데, 크게 체액 축적, 혈관 내경 감소, 혈관 탄력 감소에 의한 세가지 원인으로 요약된다. 먼저 체액 축적은 신부전에 의한 소변량 감소, 나트륨 축적 등이 직접적인 원인이 되며 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의해 더욱 악화된다. 둘째로 혈관 내경의 감소는 레닌-안지오텐신계의 활성화에 의해 나타나며 요독증에 의한 교감신경계 항진도 중요한 역할을 한다. 여기에 부갑상선 기능항진증이 지속되면 혈관의 탄력

도 감소되어 혈관 저항이 증가되고 결국 혈압의 상승으로 이어지게 된다. 만성 콩팥병 환자의 경우 간혹 의인성 고혈압도 경험할 수 있다. 예를 들면, 빈혈 교정을 위해 사용되는 에리스로포이에틴, 신장 이식 후 면역억제를 위해 사용되는 사이클로스포린과 부신피질호르몬제 등도 고혈압의 흔한 원인이 될 수 있다. 이상지질혈증은 신장 이식 후에 가장 문제가 되는 위험 인자로, 중등도 만성 콩팥병에서는 고중성지방혈증이 가장 흔하지만 이후 고콜레스테롤혈증, 고저밀도 지질단백질 및 저고밀도 지질단백질 등이 모두 나타나게 된다. The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 보고에 의하면, 전통적인 위험 인자 중의 하나인 비만은 소아 투석 환자에서 8-12% 정도의 유병률을 보이지만 신장 이식 후 첫 해 15-30%로 급격하게 증가되는 양상을 보여 신장 이식 후 심혈관계 합병증 발생에 중요한 원인이 된다고 보고하였다[11, 12]. 인슐린 저항성의 경우에도 신장 이식을 시행 받은 소아의 거의 30%가 당대사의 현저한 장애를 가진다고 보고되었다[13, 14]. 이러한 위험 인자들은 소아의 생활 양식에 따라 더욱 악화될 수 있는데, 만성 콩팥병을 가진 소아의 대부분이 신체 활동이 적고 학교생활 외 시간의 10% 미만만을 신체 활동에 사용한다고 하며 이러한 경향은 신장 이식 후에도 별로 호전되지 않는다고 보고되었다[15, 16].

최근에는 앞서 언급한 전통적인 위험 인자 외에 새로운 개념의 위험 인자들이 밝혀지고 있는데 예를 들면, 산화 스트레스, 염증, 내피세포 기능부전, 빈혈, 이차성 부갑상선 기능항진증, 심혈관 석회화 등이 여기에 해당된다. 산화 스트레스는 초기 만성 콩팥병에서 이미 나타나는 현상으로 비타민 C, 셀레니움, 세포 내 비타민 E, 글루타치온(glutathione)과 같은 항산화제 물질들은 감소하고 고령, 당뇨병, 만성 염증, 요독증과 같은 산화 활성도가 증가되는 상황이 늘어나 결국 산화 스트레스가 증가된다고 보고되었으며 혈관벽 내 활성산소(reactive oxygen species, ROS)의 생산 증가가 동맥경화의 특징적인 소견으로 확인된다고 보고되었다[17]. 만성 염증의 경우 투석 중인 환자에서 대부분 확인되는 소견으로 저알부민혈증이 중요한 생화학적 연관 인자로 알려져 있으며 이는 예후에도 중요한 척도가 된다고 보고되었으나 소아 만성 콩팥병과의 명확한 연관성은 아직 확립되지 않았다[18]. 만성 콩팥병에서 유발되는 만성 염증은 결국 요독증 상태에서 활성화된 대식세포(macrophage)가 분비한 interleukin-6, pentraxin 3, tumor necrosis factor- α 같은 염증유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)에 의해 다양한 장기에서 유발되는데, 췌장에서는 인슐린 저항성이 증가되고, 간에서는 급

성기 반응물질(acute phase reactant)이 증가되며, 지방 조직에서는 아디포사이토카인(adipocytokine)이 증가되고 혈관 내피의 기능이상, 근육의 분해 대사, 뼈의 remodeling 증가 등으로 나타나게 된다[19].

체액량 과다축적은 투석 환자의 고혈압의 가장 중요한 원인 중의 하나이며 장기간 지속되면 심장의 구조적, 기능적 이상 유발과 깊은 관련이 있다[20, 21]. 빈혈은 만성 콩팥병에 의한 좌심실 비대와 좌심실 확장의 중요한 원인으로 에리스로포이에틴(erythropoietin) 사용이 보편화 된 현재에도 아주 흔하게 경험할 수 있다. The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)의 보고에 의하면, 소아의 경우 사구체 여과율이 43 mL/min/1.73m² 미만으로 감소되면, 사구체 여과율이 5 mL/min/1.73m² 감소할 때 마다 혈색소치가 0.3 g/dL 정도 감소되는 것으로 알려져 있다[22]. 이차성 부갑상선 기능항진증은 소아에서 중등도 만성 콩팥병의 30~45%, 말기 신부전의 60%가 가지는 합병증으로 이 질환 자체뿐 아니라 이차성 부갑상선 기능항진증의 치료를 위해 사용되는 1,25(OH)₂D₃의 칼슘 침착 효과로 인해 혈관의 석회화가 진행되는 것으로 알려져 있다[23, 24].

지금까지 열거한 심혈관계 합병증의 위험 인자가 신장 이식 후에도 지속되거나 혹은 오히려 증가된다는 사실에 주목할 필요가 있다[18]. Wilson 등에 의하면 고혈압, 이상지질혈증, 비만, 신체활동 저하, 빈혈 등 이차성 부갑상선 기능항진증을 제외한 대부분의 위험 요소의 유병률이 신장 이식 후에 오히려 증가된다고 보고하였고 여기에 신장 이식 후 사용되는 부신피질호르몬제가 이러한 위험성을 더욱 증가시킨다고 보고하였다[18]. 따라서, 이상의 심혈관계 합병증의 위험 인자에 대한 관리는 투석 및 이식 여부와 상관없이 만성 콩팥병을 가진 모든 환자에서 지속적으로 시행되어야 할 것이다(Table 1).

임상 소견

심혈관계 합병증으로 발생하는 임상 소견으로는 흉통을 동반한 관상동맥 질환, 급성 심근경색, 말초동맥 질환, 뇌혈관 질환, 심막염, 자율신경계 장애, 심판막 질환, 감염성 심내막염, 급사 등이 해당된다. 그러나 이러한 소견들은 성인에 비해 소아에서는 아주 드문 것으로 알려져 있으며, 대신 임상 증상 전 단계의 병적 변화들이 심장과 혈관에서 나타나는 것으로 보고되었다[25]. 심장에서 나타나는 변화로는 좌심실 비대와 좌심실 기능부전이 있으며, 혈관성 변화로는 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness) 증가 및 관상동맥의 석회화 등이 해당된다[25]. 성인과 마찬가지로, 소아에서도 좌심실 비대는 만성 콩팥병의 초기에 이미 나타나기 시작하여 신기능이 악화될수록 그 빈도가 증가된다[25]. 이러한 현상은 신장 이식을 받은 소아에서도 여전히 지속되고 있으며 소아기에 말기 신부전을 진단받은 성인에서 특히 흔한 것으로 보고되었다[25]. 좌심실 비대는 크게 두 가지의 기전으로 발생되는데, 체액 과부하에 의한 이심성 비대(eccentric type)와 고혈압에 의한 압력 과부하로 발생된 중심성 비대(concentric type)로 구분할 수 있다. 이러한 과부하 상태가 지속되면 심근 섬유화를 통해 울혈성 심부전으로 진행하게 된다. 또한, Matteucci 등은 신기능이 악화될수록 좌심실 질량 지수(LV mass index)가 유의하게 증가된다고 보고하였다[26]. 좌심실 비대와 함께 좌심실 기능부전이 동반되는데, 신장 이식 환자나 말기 신부전 이전 단계에 비해 지속적으로 투석 치료를 받는 소아 환자들의 경우 좌심실의 이완기 기능부전이 더욱 심하게 나타나며, 지속적 혈액 투석을 받는 소아 환자의 40%가 좌심실의 수축기 기능부전을 동반한다[18].

치료 및 예방

만성 콩팥병을 가진 소아에서 심혈관계 합병증을 예방하기 위해서는 앞에서 열거한 위험 인자, 즉 고혈압, 이상지질혈증, 비만, 빈혈, 고인슐린혈증 및 고혈당, 칼슘-인 대사 등을 조절하는 것이 가장 중요하다. 2006년 미국심장협회지에 발표된 가이드라인에서는 만성 콩팥병을 가진 소아 환자를 심혈관계 질환의 고위험군으로 분류하여 적극적인 관리와 치료의 필요성을 강조하였는데, 나이와 성별을 기준으로 체질량 지수(Body mass index, BMI)는 85 퍼센타일 이하, 혈압은 90 퍼센타일 이하, LDL 콜레스테롤은 100 mg/dL 이하, 공복혈당은 100 mg/dL 미만, 당화 혈색소는

Table 1. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Children with Chronic Kidney Disease

Traditional factors	Nontraditional factors
Age	Oxidative stress
Gender	Inflammation
Smoking	Endothelial dysfunction
Diabetes mellitus	Anemia
Hypertension	Secondary hyperparathyroidism
Dyslipidemia	Cardiovascular calcification
Obesity	
Atherosclerosis	
Insulin resistance	

7% 미만으로 조절할 것을 권고하였다[27].

1. 고혈압의 관리

일반적으로 고혈압의 치료는 비약물적 치료와 약물 치료로 구분된다. 비약물적 치료로는 투석의 강도를 증가시키는 방법, 음식에서 염분 제한, 생활습관의 개선 등이 포함되는데, 일반 성인과는 달리 만성 콩팥병 환자에서 확인되는 실제적인 효과는 미미하다. 따라서, 대부분의 경우에서 약물 치료가 필요한데, 만성 콩팥병의 2-4기에 해당되면 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제 등을 투여하는 것이 더 바람직하다[28]. 투석 환자의 경우에는 철저한 체액량 관리가 필요하며 상황에 따라 24시간 연속 혈압 측정(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)의 정기적인 사용이 필요할 수 있다.

2. 이상지질혈증의 관리

2004년 국제 신장 재단(The National Kidney Foundation)에서 발표한 KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 가이드라인에서는 말기 신부전을 가진 13세 이상의 청소년이 공복 중성지방이 500 mg/dL을 초과하거나, 저밀도 지질단백질이 130 mg/dL을 초과하는 경우, 또는 저밀도 지질단백질이 130 mg/dL 미만이지만 공복 중성지방이 200 mg/dL을 초과하고 비고밀도 지질단백질(총 콜레스테롤-고밀도 지질단백질)이 160 mg/dL을 초과하는 경우에는 약물치료를 권고하고 있다[29]. 2010년 미국 FDA (Food and Drug Administration)에서 소아 및 청소년에 사용이 허가된 스타틴 계열의 약제로는 atorvastatin (Lipitor[®]), lovastatin (Lovalord[®], Mevacor[®]), pravastatin (Mevalotin[®]), simvastatin (Zocor[®]) 등이 있다. Daniels 등은 8세 이상 13세 미만의 소아라도, 저밀도 지질단백질이 190 mg/dL을 초과하거나 조기 심장 질환의 가족력 혹은 2가지 이상의 위험인자가 있으면서 160 mg/dL을 초과하는 경우, 또는 당뇨병이 있으면서 130 mg/dL을 초과하는 경우에는 약물치료가 고려되어야 한다고 주장하였다[30]. 그러나 이러한 주장은 비판 아동이 급격히 증가되고 있는 현대 사회에서 소아 이상지질혈증에 대한 무분별한 약물 치료를 조장할 가능성이 있어 많은 논란의 여지가 있다[31].

3. 비만의 관리

신장 이식을 받은 환자와는 달리 투석 환자에서는 비만

이 반드시 심혈관계 합병증과 연관이 있다는 근거는 적다. 이는 아마도 대부분의 투석 환자가 만성 염증과 영양 부족으로 인해 비만이 발생할 가능성이 적기 때문에 나타나는 부분적인 현상으로 해석하는 것이 바람직하다. 그러나 신체 활동은 투석 환자이든 이식 환자이든 상관없이 적극적으로 권장할 필요가 있다.

4. 고인슐린혈증 및 고혈당의 관리

2009년 KDOQI 가이드라인에서는 당화 혈색소를 7.0%까지 감소시키는 것이 단백뇨를 감소시키고 잔여 신기능을 유지하는데 도움을 준다고 보고하였다[32]. 특히, 신장 이식 후에는 당뇨병의 발생 가능성이 높으므로 혈당의 적극적인 추적 관리가 필요하다.

5. 칼슘-인 대사의 관리

적극적인 칼슘-인 대사의 관리가 심혈관계 합병증의 발생을 감소시켰다는 강한 증거는 아직 거의 없다. 그러나 혈관의 석회화를 통한 혈관 저항의 증가로 인해 고혈압 등의 발생 가능성이 있으므로 적극적인 관리가 필요하다.

6. 빈혈의 관리

2006년 KDOQI 가이드라인에서는 혈색소의 농도를 11 g/dL에서 12 g/dL로 유지하는 것이 심혈관계 이환율과 사망률을 최소화 할 수 있다고 권고하였다[33].

7. 좌심실 비대에 대한 관리

좌심실 비대를 예방하기 위한 가장 중요한 방법은 철저한 체액 관리와 안지오텐신 전환효소 억제제(혹은 안지오텐신 수용체 길항제)의 조기 사용이다. 만성 콩팥병으로 진단된 3개월 이내에 심초음파 검사를 기본적으로 시행하고 여기에서 이상이 있으면 6개월마다, 이상이 없으면 1년마다 심초음파를 추적 관찰 할 것을 권고하고 있다. 신장 이식 환자의 경우에는 이식 후 1년 내에 심초음파를 기본적으로 시행하고 이상이 있으면 1년마다, 이상이 없으면 2년마다 시행할 것을 권고하고 있다[18]. 그러나 관상동맥의 석회화나 경동맥 내중막 두께 증가에 대한 정기적인 추적 관찰은 아직 권고하지는 않는다[34].

결론

심혈관계 합병증은 소아 만성 콩팥병의 이환율과 사망률을 결정하는 중요한 요소들 중의 하나로 다양한 위험인자가 존재한다. 그러나, 소아의 경우 어른들과는 달리 전형적인 증상 발현이 없고 좌심실 비대나 혈관 변화에 국한된 경우가 많으므로 이런 변화들에 대한 지속적이고 적극적인 추적 관리가 필요하다.

요약

만성 콩팥병의 장기 예후를 결정하는 요인 중 심혈관계 합병증의 중요성은 잘 알려져 있다. 그러나 소아 환자의 경우 전형적인 증상 발현이 적어 그 임상적 중요성이 간과되는 경향이 있다. 현재까지 알려진 심혈관계 합병증의 위험인자로는 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 비만과 같은 전통적인 위험 인자와 빈혈, 이차성 부갑상선 기능항진증, 산화 스트레스, 염증과 같은 새로운 위험 인자 등이 알려져 있다. 소아 만성 콩팥병의 경우 주로 좌심실 비대나 경동맥 내중막 두께의 증가 및 관상동맥의 석회화 같이 대부분 겉으로 드러나지 않는 증상이므로 위험 인자에 대한 철저한 관리와 지속적인 추적 관찰이 필수적이다.

References

- 1) 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.
- 2) Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:648-53.
- 3) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, 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;15:1307-15.
- 4) Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191-7.
- 5) Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002;61:621-9.
- 6) U.S. Renal Data System. *USRDS 2000 Annual Data Report*, 2000. Bethesda: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000.
- 7) U.S. Renal Data System. *USRDS 2008 Annual Data Report*, 2008. Bethesda: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2008.
- 8) Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2618-22.
- 9) Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:309-15.
- 10) Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 2008;52:631-7.
- 11) Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM. Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2005;115:352-6.
- 12) Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:535-9.
- 13) Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:643-9.
- 14) Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: the role of tumor necrosis factor-alpha. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1751-6.
- 15) Painter P, Krasnoff J, Mathias R. Exercise capacity and physical fitness in pediatric dialysis and kidney transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1030-9.
- 16) Weaver DJ, Jr., Kimball TR, Knillans T, Mays W, Knecht SK, Gerdes YM, et al. Decreased maximal aerobic capacity in pediatric chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 624-30.
- 17) Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-38.
- 18) Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009;54:345-60.
- 19) Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 1048-56.
- 20) VanDeVoorde RG, Barletta GM, Chand DH, Dresner IG, Lane J, Leiser J, et al. Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol* 2007;22:547-53.

- 21) Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Deschenes G. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1171-8.
- 22) Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:457-62.
- 23) Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998;98:1302-6.
- 24) Mitsnefes MM. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl 3):S120-2.
- 25) Gruppen MP, Groothoff JW, Prins M, van der Wouw P, Offringa M, Bos WJ, et al. Cardiac disease in young adult patients with end-stage renal disease since childhood: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2003;63:1058-65.
- 26) Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218-26.
- 27) Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114:2710-38.
- 28) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- 29) Kasiske B. Managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Nephrol News Issues* 2003;17:81-3, 93.
- 30) Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208.
- 31) de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins--the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008;359:1309-12.
- 32) Nelson RG, Tuttle KR. The new KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. *Blood Purif* 2007;25:112-4.
- 33) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
- 34) Delucchi A, Dinamarca H, Gainza H, Whittle C, Torrealba I, Iniguez G. Carotid intima-media thickness as a cardiovascular risk marker in pediatric end-stage renal disease patients on dialysis and in renal transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:3244-6.