

Andrzej KRAŚNIAK¹
 Maciej DROŹDŹ¹
 Mieczysław PASOWICZ³
 Grzegorz CHMIEL¹
 Martyna KOWALCZYK-MICHAŁEK¹
 Dorota SZUMILAK¹
 Piotr PODOLEC²
 Piotr KLIMECZEK³
 Małgorzata KONIECZYŃSKA³
 Ewa WICHER-MUNIAK³
 Wiesława TRACZ²
 Władysław SUŁOWICZ¹
 Tilman DRUEKE⁴

Wpływ mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego na progresję miażdżycy i zwapnień w układzie krążenia u chorych hemodializowanych w okresie dwuletniej obserwacji

Influence of microinflammation and oxidative stress on atherosclerosis progression and calcifications in cardiovascular system of hemodialyzed patients during two years follow-up

¹Katedra i Klinika Nefrologii CM UJ Kraków,
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

²Katedra i Klinika Chorób Serca i Naczyń
 CM UJ Kraków,
 Kierownik: Prof. dr hab. med. Wiesława Tracz

³Ośrodek Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób
 Serca i Płuc KSS im. Jana Pawła II Kraków,
 Kierownik: Dr hab. med. Mieczysław Pasowicz

⁴Necker Hospital, Paryż.
 Kierownik: Prof. dr Tilman Druke

Dodatkowe słowa kluczowe:

miażdżycy
 zapalenie
 stres oksydacyjny
 hemodializa
 wielorządowa spiralna tomografia
 komputerowa
 wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych
 wskaźnik intima-media

Additional key words:

atherosclerosis
 inflammation
 oxidative stress
 hemodialysis
 Multi-Row Spiral Computed Tomography
 Coronary Artery Calcification Score
 Intima-Media Thickness

Miażdżycy i zwapnienia w układzie sercowo-naczyniowym są najczęstszą przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami. Celem pracy była ocena progresji miażdżycy i obecności zwapnień w układzie krążenia u chorych leczonych powtarzanymi hemodializami przy użyciu nieinwazyjnych, obrazowych metod diagnostycznych oraz wykazanie zależności pomiędzy tymi zmianami a wskaźnikami zapalenia i stresu oksydacyjnego w okresie dwuletniej obserwacji. Badaniem objęto 73 pacjentów (36 K, 37 M), w wieku od 25 do 75 lat (śr. 49,5 lat), leczonych powtarzanymi hemodializami trzy razy w tygodniu przez 12 do 275 miesięcy (śr. 73,8 m-cy). U wszystkich chorych przed hemodializą oznaczono: poziom ox-LDL, Lp (a), prokalcytoniny, IL-1 β , IL-6, CRP, TGF β , TNF α , PDGF, AOPP, MPO. Obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych badano przy użyciu wielorządowej spiralnej tomografii komputerowej (MSCT) i wyrażono jako wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CACS). Przy pomocy ultrasonografii oceniano wskaźnik CCA-IMT. W toku obserwacji CACS zwiększył się i wzrost był znamienny statystycznie po 12 i 24 miesiącach ($p < 0,00001$) w stosunku do wartości wyjściowych. Po 12 miesiącach wzrost CACS istotnie korelował z poziomem prokalcytoniny ($r=0,30$; $p=0,01$) a po 24 miesiącach z CRP ($r=0,46$; $p=0,0002$) i IL-6 ($r=0,36$; $p=0,005$). Niezależnym czynnikiem progresji zwapnień tętnic wieńcowych po 24 miesiącach obserwacji okazało się jedynie CRP ($\beta=0,569$). CCA-IMT zwiększył się w czasie badania i wzrost ten był również znamienny ($p < 0,00001$). Narastanie CCA-IMT korelowało ze wzrostem CACS po 12 ($r=0,36$; $p=0,003$) i po 24 miesiącach ($r=0,39$; $p=0,002$). Po 12 miesiącach znamienna zależność wy-

Atherosclerosis and calcifications in the cardio-vascular system are the most frequent causes of increased morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease treated with hemodialyses. The aim of this study was to estimate the atherosclerosis progression and presence of calcifications in the circulatory system in patients treated with hemodialyses using, non-invasive imaging diagnostic techniques and to search for the relationships between these changes and microinflammation and oxidative stress during two years. The study was performed in 73 patients (36 female and 37 male), aged 25 to 75 years (mean - 49.5), treated with hemodialyses, 3 times/week for 12 to 275 months (mean -73.8). In each patient before starting hemodialysis levels of: ox-LDL, Lp (a), procalcitonin, IL-1 β , IL-6, CRP, TGF β , TNF α , PDGF, AOPP and MPO were determined. Presence of artery calcifications was detected by Multi-Row Spiral Computed Tomography (MSCT) and expressed as coronary artery calcification score (CACS). Ultrasonography was used to evaluate CCA-IMT. During the study CACS increased significantly after 12 and 24 months ($p < 0.00001$) as compare with baseline. After 12 months, CACS increase significantly correlated with procalcitonin level ($r=0.30$ $p=0.01$) and after 24 months with CRP ($r=0.46$; $p=0.0002$) and IL-6 ($r=0.36$; $p=0.005$). Independent factor of coronary artery calcification progression after 24 months of observation was only CRP ($\beta=0.569$). CCA-IMT increased during the study and this increase was statistically significant ($p < 0.00001$). CCA-IMT increase correlated with CACS growth after 12 ($r=0.36$; $p=0.003$) and 24 months ($r=0.39$; $p=0.002$). After 12 months significant relationship was noted with procalcitonin ($r=0.29$; $p=0.022$). After 24 months CCA-IMT

Adres do korespondencji:
 Dr med. Andrzej Kraśniak
 Katedra i Klinika Nefrologii CM UJ
 31-501 Kraków, ul. Kopernika 15C
 Tel.: 012 424 78 00
 e-mail: akrasnia@cm-uj.krakow.pl

skorzystała również z poziomem prokalcytoniny ($r=0,29$; $p=0,022$). Po 24 miesiącach CCA-IMT korelował natomiast z poziomem AOPP ($r=-0,30$; $p=0,017$). Niezależnym czynnikiem progresji CCA-IMT po 24 miesiącach obserwacji okazał się tylko CACS (delta CACS beta=0,49). Z przeprowadzonych badań można wyciągnąć wnioski, że progresja miażdżycy i zwapnień w układzie krążenia u pacjentów leczonych przewlekłe hemodializami jest uzależniona od mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego. Nieinwazyjne, obrazowe badania diagnostyczne takie jak MSCT i ultrasonografia znajdują swoje miejsce w algorytmie diagnostycznym oceny zaawansowania miażdżycy w tej grupie chorych.

Pacjenci leczeni powtarzanymi hemodializami narażeni są w odróżnieniu od całej populacji dodatkowo na występowanie przewlekłego stanu zapalnego stymulowanego przez kontakt organizmu z ciałami obcymi jakimi są: igły do wkłuc, permanentne cewniki, przetoki tętniczo-żyłne z Gore-Texu, tworzywa sztuczne z których zbudowane są linie krwi i błony dializatorów, niewystarczająco uzdatniony płyn dializacyjny oraz inne nisko-biozgodne procedury dializacyjne [17,36,48,54,60]. Dołączają się do tego także często „nieme” klinicznie, z powodu obniżonej w tej grupie chorych odporności, ogniska zapalne w zatokach obocznych nosa, migdałkach, zębach, układzie oddechowym, moczowym, narządzie rodym u kobiet, prostatie u mężczyzn oraz w przetokach tętniczo-żylnych [16]. Wpływ przewlekłego mikrozapalenia na postęp miażdżycy i powikłania sercowo-naczyniowe u chorych dializowanych potwierdziły badania *Bergstroma* i *Stenvinkela* [5,83,93,95]. Do oceny tego stanu służą białka ostrej fazy takie jak: białko C-reaktywne (CRP), lipoproteina (a), cytokiny zapalne: interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), tumor necrosis factor α (TNF α), czynniki wzrostu: transforming growth factor β (TGF β), platelet-derived growth factor (PDGF) [37,68,84,85,87]. Białko C-reaktywne jest powszechnie uznanym markerem procesu zapalnego, zarówno w populacji bez niewydolności nerek, jak i u chorych dializowanych otrzewnowo i hemodializami [23,53,57,67,97]. Posiada ono możliwości wiązania antygenów, kompleksów immunologicznych, dopełniacza, oraz jonów wapnia, a wraz z nimi cząsteczek LDL i VLDL. Fakty znajdowania, w wewnętrznej warstwie ścian tętnic, blaszek miażdżycowych i mięśniu sercowym objętym zawłem, kompleksów CRP z dopełniaczem i LDL oraz wpływ tego białka na powstawanie wolnych rodników tlenowych, potwierdzają jego proaterogenne oddziaływanie. CRP i ox-LDL, jako przedstawiciele stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, są niezależnymi wskaźnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych [3,11,91].

W dotychczasowych badaniach wykazano, że cytokiny prozapalne IL-1 β , IL-6, TNF α upośledzają funkcjonowanie śródbłonek [77,90]. Hamując produkcję tlenu azotu i zwiększając ekspresję cząstek adhezyjnych na komórkach śródbłonek oraz stymulując powstawanie wolnych rodników tlenowych, zmniejszają zdolności rozkurczo-

correlated with AOPP ($r=-0,30$; $p=0,017$). The independent factor of CCA-IMT progression after 24 months of observation was only CACS (delta CACS beta = 0.49). From the performed study, we can conclude that exacerbation of atherosclerosis and calcification in the circulatory system of patients treated with maintenance hemodialyses depends on microinflammation and oxidative stress. Reasonable tools for diagnostic algorithm estimation of atherosclerosis advancement in this group of patients are non-invasive, visual diagnostic techniques such as MSCT and ultrasonography.

we naczyń [78]. Pobudzająco wpływają na produkcję i uwalnianie leptyny z adipocytów. Cytokiny te wraz z makrofagami powodują przekształcanie się mioocytów i pericytów w komórki osteoblastopodobne uwalniające osteopontynę i osteoprotegerynę (białka macierzy kostnej), a tym samym prowadzą do powstawania zwapnień w ścianach naczyń i tworzenia blaszek miażdżycowych [2,65,66]. Prace *Bommera* i wsp. potwierdzają wpływ silikonu i poliwinylu, będących składnikami błon dializacyjnych, na stymulację produkcji IL-1 [7], a obserwacje *Donatiego* i wsp. dowodzą, że kontakt krwi z błonami dializacyjnymi powoduje uwalnianie PDGF z ziarnistości płytek krwi [21]. W badaniach *Cianciolo* i wsp. wykazano, że błony polisulfonowe słabiej stymulują uwalnianie i aktywację PDGF niż mniej biozgodne błony kuprofanowe [15]. TGF β i IL-10 hamują procesy zapalne, więc ich niedobór u chorych dializowanych sprzyja postępowi miażdżycy [26,27,82]. Wykazane morfologicznie hamowanie rozwoju zmian miażdżycowych pod wpływem nowoczesnych leków przeciwzapalnych potwierdza udział czynników zapalenia w aterogenezie [38]. Stwierdzony wpływ końcowych produktów zaawansowanej nieenzymatycznej glikozylacji (AGEs) na stymulację zapalenia, agregację płytek krwi, upośledzenie relaksacji naczyń i zaburzenia metabolizmu lipidów dodatkowo przyczynia się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [73].

Stres oksydacyjny jest nieodłącznym elementem hemodializ, czego dowodem są podwyższone wartości oksydowanych lipidów i niskie poziomy antyoksydantów u chorych leczonych dializami, co może przyczyniać się do postępu miażdżycy w tej grupie pacjentów [55,58,81,88]. AGEs odgrywają znaczącą rolę w uszkodzeniu ścian naczyń, czym nasilają miażdżycę i upośledzają funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, w tym tętnic wieńcowych [41,56,80,92]. Schyłkowa niewydolność nerek i zabiegi hemodializy nasilają stres oksydacyjny i powodują zwiększoną produkcję AGEs [20,

30,73], które stymulują makrofagi do wytwarzania i uwalniania cytokin prozapalnych oraz tworzenia wolnych rodników tlenowych, nasilając w ten sposób proces zapalny. W wyniku nieenzymatycznej glikozylacji dochodzi do tworzenia nieprawidłowych białek w ścianach naczyń tętniczych, wiążących cząsteczki LDL [76]. Obecność AGEs na terenie blaszek miażdżycowych i w komórkach piankowatych, które je współtworzą, potwierdza ich wpływ na aterogenezę. Stwierdzone jest również ich oddziaływanie na strukturę i funkcjonowanie mięśnia sercowego [98]. Niekorzystny wpływ produktów zaawansowanej nieenzymatycznej glikozylacji białek na powikłania sercowo-naczyniowe zaobserwowano już w okresie przeddializacyjnym [19]. Podwyższone poziomy białkowych produktów oksydacji (AOPP) i mieloperoksydazy (MPO) w surowicy krwi u chorych hemodializowanych z zaawansowaną miażdżycą dokumentują wpływ stresu oksydacyjnego na ten proces [18,39,40,81]. Niekorzystny wpływ produktów zaawansowanej nieenzymatycznej glikozylacji białek na powikłania sercowo-naczyniowe zaobserwowano już w okresie przeddializacyjnym [19]. Stymulacja stresu oksydacyjnego u chorych dializowanych może być między innymi powodowana przez dożylną suplementację żelaza, szczególnie gdy w zabiegach hemodializy stosowane są celulozowe błony dializacyjne [22,49,61,89]. Zastosowanie błon dializacyjnych powlekanych witaminą E przyczynia się do redukcji stresu oksydacyjnego [12,86].

Nieinwazyjne badanie obrazowe układu sercowo-naczyniowego takie jak MSCT (*Multi-Row Spiral Computed Tomography*) umożliwia dokładną ocenę obecności zwapnień w sercu i naczyniach wieńcowych oraz progresję tych zmian z upływem czasu leczenia dializami [29,70,71]. Do nieinwazyjnego obrazowania miażdżycy i zwapnień w tętnicach obwodowych służy ultrasonografia, pozwalająca określać wskaźnik grubości warstwy wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej CCA-IMT (*Common*

Tabela I

Wartości CACS wśród obserwowanej populacji w kolejnych okresach badań.

Values of CACS in studied group in the consecutive period of study.

Parametr	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp międzykw.	Odch. Std.
CACS1	610,80	167,60	0,00	4987,00	785,70	999,13
CACS12	814,01	248,15	0,00	4980,00	1222,40	1126,33
CACS24	966,03	252,30	0,00	6047,40	1025,80	1366,38

Celem pracy była ocena wpływu mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego na progresję miażdżycy i zwapnień w układzie krążenia na przestrzeni dwuletniej obserwacji u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami ocenianych nieinwazyjnymi, obrazowymi metodami.

Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono w grupie 73 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami w Oddziale Dializ Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Wśród badanych było 36 kobiet i 37 mężczyzn, wiek pacjentów wahał się od 25 do 75 lat (średnio 49,5). Przyczyny niewydolności nerek były następujące: przewlekłe kłębuszkowe zapalenia nerek - 25, przewlekłe śródmiąższowe zapalenia nerek - 8, zwyrodnienie wielotorbielowe - 8, amyloidoza - 3, rak nerki (chorzy po operacjach usunięcia nerek co najmniej 5 lat wcześniej) - 3, toczniowe zapalenia nerek - 2, nieznaną przyczyną niewydolności nerek u 24 pacjentów. Czas leczenia hemodializami wyniósł od 12 do 275 miesięcy (średnio 73,8). Czterogodzinne zabiegi hemodializ u każdego pacjenta były wykonywane trzy razy w tygodniu. Do dializ używano dializatorów kapilarnych F6, F7, F8 z błoną polisulfonową firmy Fresenius o powierzchniach od 1,4 do 1,8m², a płyn dializacyjny miał następujący skład elektrolitowy: Na-138 mmol/l, K-2,5 mmol/l, Ca-1,25 mmol/l i był buforowany dwuwęglanem sodu o stężeniu 27 mmol/l. Do badań zakwalifikowano pacjentów stabilnych klinicznie, bez ostrych epizodów sercowo-naczyniowych i zaburzeń rytmu serca z rytmem zatokowym ok. 80 uderzeń na minutę. Nie kwalifikowano chorych na cukrzycę, pacjentów z czynną chorobą nowotworową oraz z czynnym infekcyjnym lub nieinfekcyjnym procesem zapalnym. Pacjenci zostali zapoznani ze sposobem przeprowadzenia badań i pisemnie wyrazili na nie zgodę. Protokół programu był przedstawiony Komisji Bioetycznej UJ i uzyskał jej akceptację.

Badania laboratoryjne

Na początku, po 12 i 24 miesiącach obserwacji pobierano na czczo krew na badania laboratoryjne.

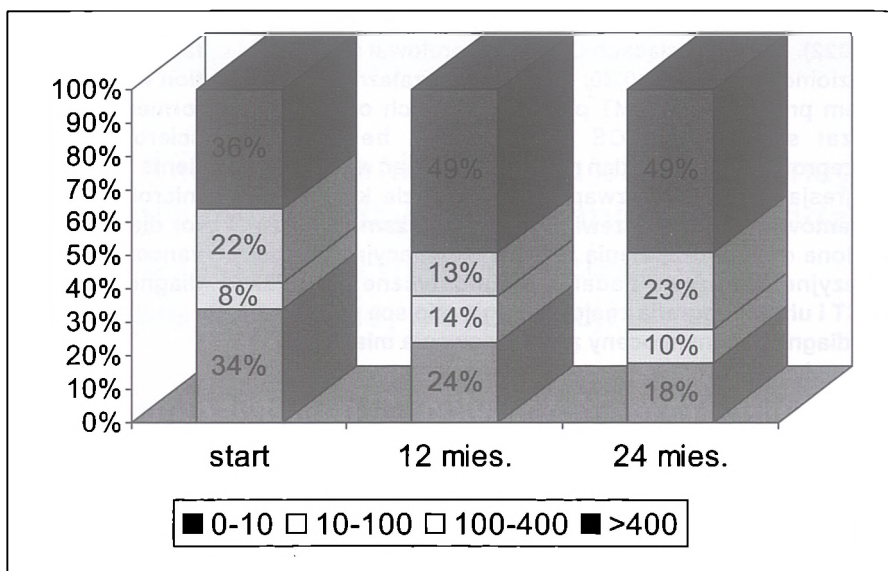
Poziom Lp (a) oceniano za pomocą metody immunonefelometrycznej analizatorem Behring Nephelometer 100 Analyser firmy Dade Behring, prokalcytoniny (PCT) metodą immunoluminometryczną przy użyciu luminometru Lumatec B 9507 Berthold Technologies a ox-LDL, TGFB, PDGF metodą immunoenzymatyczną ELISA z wykorzystaniem spektrofotometru Elix800 BIO TEK Instruments, Inc. w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie kierowanym przez prof. dr hab. med. Jerzego Naskalskiego.

Badania poziomu IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α , CRP wykonano przy użyciu metody chemiluminescencyjnej aparatem Immulite 2000 w Medycznym Centrum Laboratorium „Diagnostyka” w Krakowie.

Oznaczenia wartości AOPP i MPO przeprowadzono metodą immunoenzymatyczną ELISA z wykorzystaniem spektrofotometru model MR 5000, Dynatech, Paris, France w Necker Hospital w Paryżu kierowanym przez prof. *Tilmana Druke*.

Do obrazowania zmian miażdżycowych i zwapnień w naczyniach wieńcowych zastosowano wielorzędową spiralną tomografię komputerową (MSCT – *Multi-Row Spiral Computed Tomography*) [4,9,13,69-71,75], pozwalającą na ocenę wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych – *Coronary Artery Calcification Score* (CACS).

Rejestracja obrazu odbywała się pod kontrolą zapisu EKG przy miarowej akcji serca nie przekraczającej 80 uderzeń na minutę, czas obrazowania serca wahał się od 20 do 30 sekund, a grubość warstwy skanowanej wynosiła 3 mm. Otrzymane wyniki CACS pogrupowano wg podziału *Rumbergera*: grupa I 0-10, II 10-100, III 100-400, IV >400 *Hounsfielda*. Ocenę zwapnień w naczyniach wieńcowych przeprowadzano w Ośrodku Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób Serca i Płuc KSS im. Jana



Rycina 1

Dystrybucja pacjentów do grup zaawansowania zwapnień w tętnicach wieńcowych (CACS) w kolejnych okresach badań.

Patients distribution in the different group of coronary artery calcification advancement (CACS) in the consecutive periods of study.

Tabela II

Wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CACS a średnimi wartościami badanych mediatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego w całej populacji po 12 miesiącach obserwacji (r Spearmana) - analiza jednoczynnikowa.

Results of correlation analysis between CACS increase and mean values of inflammatory mediators and oxidative stress in the whole group after 12 months (r Spearman) - univariate analysis.

Parametry	r	Poziom p
Ox-LDL	-0,04	0,73
AOPP	0,02	0,89
MPO	0,11	0,38
CRP	0,18	0,13
IL-1 β	-0,09	0,44
IL-6	0,14	0,25
TNF α	-0,09	0,46
IL-10	-0,10	0,41
Prokalcytonina	0,30	0,01
TGF β	0,04	0,74
PDGF	-0,02	0,87

Pawła II w Krakowie kierowanym przez dr hab. med. *Mieczysława Pasowicza*, przy użyciu wielorzędowego spiralnego tomografu komputerowego SomatomPlus 4 Volume Zoom z zastosowaniem oprogramowania Calcium Scoring firmy Siemens.

Stopień zaawansowania miażdżycy i obecność zwapnień w tętnicach obwodowych oceniano w oparciu o pomiar grubości warstwy wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (*Common Carotid Artery-Intima Media Thickness* – CCA-IMT) przy użyciu ultrasonografii. Pomiary wykonywano 2 cm poniżej podziału CCA po obu stronach, w fazie rozkurczu serca a grubość ich warstwy wewnętrznej i środkowej (CCA-IMT) oceniano przy użyciu aparatu Accuson 128 XP/10 z oprogramowaniem B-mode, Color i Power Doppler za pomocą głowicy liniowej o częstotliwości 5-7,5 MHz. Badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych wspólnych przeprowadzono w Pracowni Ultrasonografii Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Tabela III

Wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CACS a średnimi wartościami badanych mediatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego w całej populacji po 24 miesiącach (r Spearmana) - analiza jednoczynnikowa.

Results of correlation analysis between CACS increase and mean values of inflammatory mediators and oxidative stress in the whole group after 24 months (r Spearman) - univariate analysis.

Parametry	r	Poziom p
Ox-LDL	0,01	0,9098
AOPP	-0,18	0,1673
MPO	0,13	0,3122
CRP	0,46	0,0002
IL-1 β	-0,08	0,5471
IL-6	0,36	0,0050
TNF α	-0,09	0,4780
IL-10	0,02	0,8901
Prokalcytonina	0,04	0,7884
TGF β	-0,01	0,9393
PDGF	-0,15	0,2449

Analiza statystyczna

Ze względu na brak rozkładu normalnego (test *Shapiro-Wilka* $p < 0,05$ dla CACS) analizę zgromadzonego materiału dokonano w oparciu o testy nieparametryczne. Różnice pomiędzy zmiennymi niezwiązanymi analizowano przy użyciu testu *U Manna-Whitney'a*. Dla zmiennych związanych przy porównywaniu dwóch grup zastosowano test *Wilcoxon*, a w przypadkach porównywania większych ilości grup posłużono się testem ANOVA *Friedmana*. Analizę statystyczną wielu zmiennych niezwiązanymi wykonano także z wykorzystaniem testu *Kruskalla-Wallis*, a zależności pomiędzy zmiennymi oceniano przy użyciu współczynnika *r Spearmana*. Obliczenia wykonano przy użyciu programu *Statistica for Windows*.

Wyniki

Progresja CACS i korelacje z badanymi parametrami w czasie 24 miesięcznej obserwacji

W okresie 24 miesięcznej obserwacji wartości CACS wzrosły, a wzrost ten był znamieny statystycznie (ANOVA Friedmana $p < 0,00001$) w stosunku do wartości wyjściowych. Zmiany CACS w ciągu dwuletniej obserwacji obrazują (tabela I i rycina 1).

Wzrost wartości CACS był znamieny statystycznie tak po roku w stosunku do wartości wyjściowej ($p = 0,006$ test *Wilcoxon*) jak i po 24 miesiącach ($p < 0,00001$). Również wzrost wartości CACS pomiędzy 12 a 24 miesiącem osiągnął znamienność statystyczną ($p < 0,00001$).

Analizując stopień nasilenia zwapnień wg podziału *Rumbergera* wykazano, że na początku badania w pierwszej grupie znalazło się 25 chorych (34%), którzy wykazywali brak lub słabo nasilone zwapnienia, w drugiej 6-ciu chorych (8%), w trzeciej 16 (22%), a w czwartej 26 chorych (36%), którzy wykazywali największą ilość zwapnień. Po roku liczba pacjentów w pierwszej grupie zmniejszyła się do 17 (24%), w drugiej wzrosła do 10 (14%), w trzeciej obniżyła się do 9 (13%), a w czwartej wzrosła do 34 (49%). Po dwóch latach w grupie pierwszej było 11 pacjentów (18%), w drugiej 6 (10%), w trzeciej 14 (23%), a w czwartej 30 (49%). Zmiany te były znamienne statystycznie w teście χ^2 ($p < 0,05$) (rycina 1).

Wykazano, że wzrost CACS nie korelował znamiennie ze średnimi wartościami „klasycznych” czynników miażdżycorodnych.

Po dwunastu miesiącach obserwacji wzrost CACS korelował z poziomem prokalcytoniny ($r = 0,30$, $p = 0,01$), a po dwudziestu czterech z poziomami CRP ($r = 0,46$, $p = 0,0002$) i IL-6 ($r = 0,36$, $p = 0,005$).

Zależności i korelacje CACS ze wskaźnikami zapalenia i stresu oksydacyjnego w czasie dwuletniej obserwacji zestawiono w tabelach II i III, oraz rycinach 2 i 3.

W analizie wieloczynnikowej tylko CRP okazał się niezależnym czynnikiem progresji zwapnień w tętnicach wieńcowych po 24 miesiącach obserwacji. Zależności te obrazuje tabela IV.

CCA-IMT i jego korelacje z badanymi parametrami w czasie 24 miesięcznej obserwacji

W toku 24 miesięcznej obserwacji wykazano, że wartość CCA-IMT zwiększała się i wzrost ten był znamieny statystycznie (ANOVA Friedmana $p < 0,00001$) w stosunku do wartości wyjściowych (tabela V).

Wzrost wartości CCA-IMT był znamieny statystycznie po roku w stosunku do wartości wyjściowej ($p < 0,0001$ test *Wilcoxon*) jak i po 24 miesiącach ($p < 0,00001$). Również wzrost wartości CCA-IMT pomiędzy 12 a 24 miesiącem osiągnął znamienność statystyczną ($p < 0,0005$).

Wzrost wartości CCA-IMT korelował ze wzrostem CACS odpowiednio po 12 i 24 miesiącach, zależności te ilustrują tabela VI oraz ryciny 4 i 5.

Wzrost CCA-IMT nie korelował znamiennie z czynnikami „klasycznymi” w czasie obserwacji.

Wzrost CCA-IMT w odniesieniu do me-

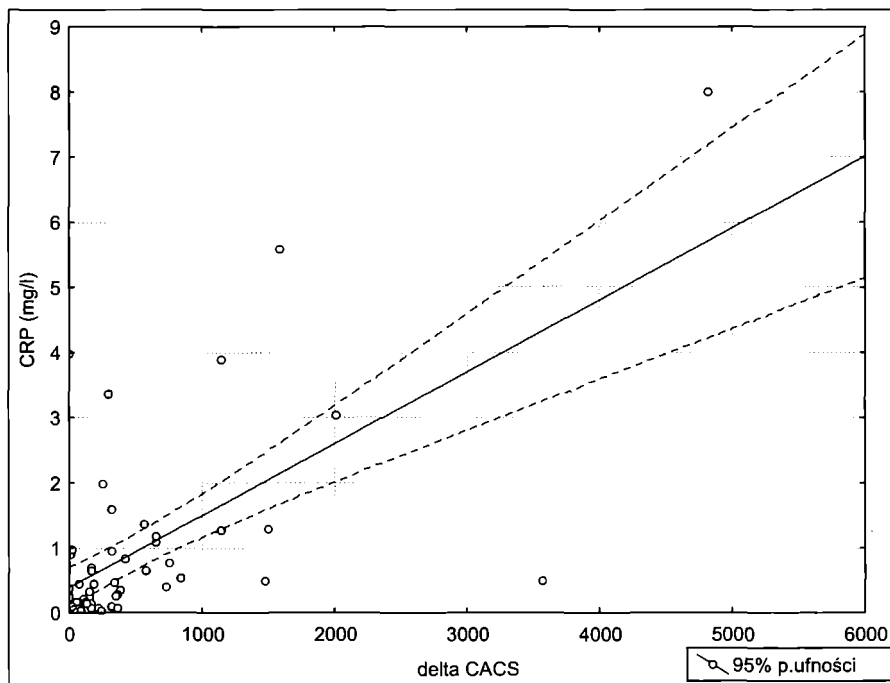
diatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego po 12 miesiącach badania korelował znamiennie tylko z poziomem prokalcytoniny ($r = 0,29$; $p = 0,022$), obrazuje to tabela VII.

Wzrost CCA-IMT w stosunku do mediatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego po 24 miesiącach badania korelował znamiennie tylko z poziomem AOPP ($r = -0,30$, $p = 0,017$), zależności ilustruje tabela VIII.

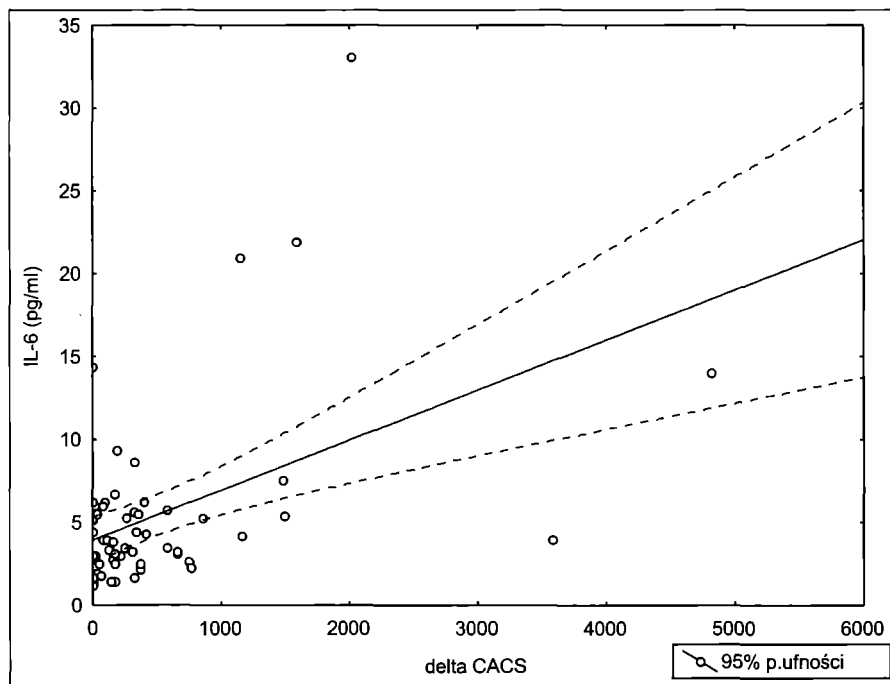
W analizie wieloczynnikowej tylko wzrost CACS okazał się niezależnym czynnikiem progresji grubości CCA-IMT po 24 miesiącach obserwacji, co obrazuje tabela IX.

Dyskusja

W wyniku przeprowadzonych nieinwazyjnych obrazowych badań diagnostycznych u większości pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych przewlekle hemodializami stwierdzono podwyższone wartości wskaźników: zwapnienia tętnic wieńcowych (CACS) oraz grubości warstwy wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych wspólnych (CCA-IMT). Powyższy fakt świadczy o przyspieszonym procesie powstawania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym oraz szybszym rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych. Becker i wsp. potwierdzili przy-



Rycina 2
Korelacja pomiędzy wzrostem CACS a CRP po 24 miesiącach obserwacji.
Correlation between CACS increase and CRP after 24 months of study.



Rycina 3
Korelacja pomiędzy wzrostem CACS a IL-6 po 24 miesiącach obserwacji.
Correlation between CACS increase and IL-6 after 24 months of study.

Tabela IV

Istotnie statystycznie wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CACS a badanymi parametrami w całej populacji po 24 miesiącach - analiza wieloczynnikowa.

Statistically significant results of correlation analysis between CACS increase and studied parameters in the whole group after 24 months - multivariate analysis.

Parametr	R	P
Model	0,69	0,00001
	Beta	
CRP	0,569	

Tabela V

Wartości CCA-IMT (mm) w badanej populacji w kolejnych okresach badań.

Values of CCA-IMT in the studied group in the consecutive period of study.

Parametr	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Rozstęp międzykw.	Odch. Std.
CCA-IMT1	0,70	0,62	0,40	1,25	0,25	0,20
CCA-IMT12	0,73	0,70	0,40	1,20	0,27	0,19
CCA-IMT24	0,79	0,75	0,53	1,40	0,26	0,20

Tabela VI

Wyniki analizy korelacji pomiędzy CCA-IMT a CACS po 12 i 24 miesiącach obserwacji.

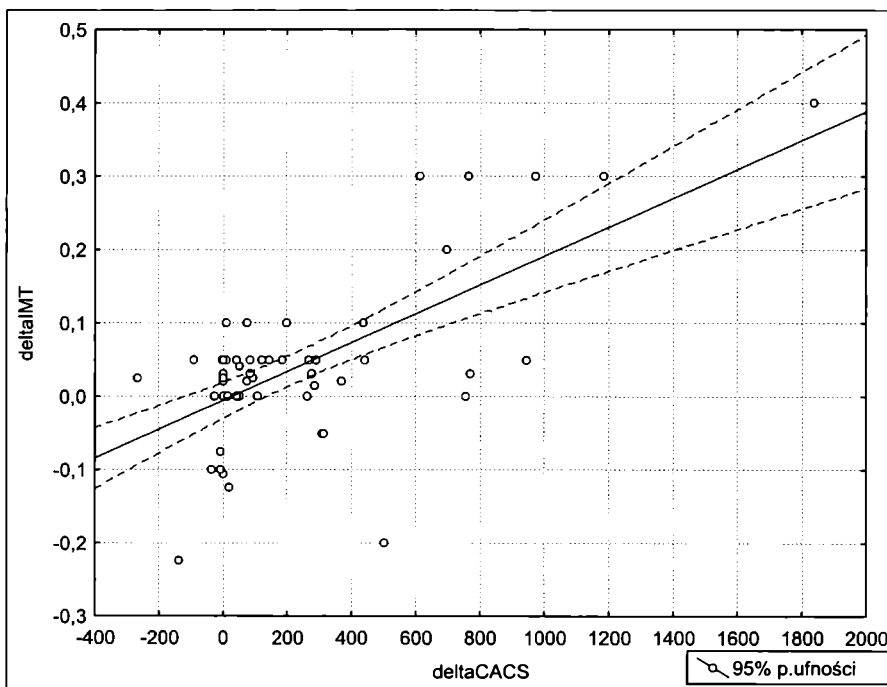
Results of the correlation analysis between CCA-IMT and CACS after 12 and 24 months of study.

Korelacja	r	Poziom p
Δ 1-12 IMT vs. Δ 1-12 CACS	0,36	0,003
Δ 1-24 IMT vs. Δ 1-24 CACS	0,39	0,002

datność i skuteczność badania MSCT w ocenie zwapnień tętnic wieńcowych porównywalną ze znacznie droższą i trudniej dostępną metodą EBCT [4]. Ponadto *Feldman* i wsp. oraz *Broderick* i wsp. w badaniach u chorych z objawami choroby wieńcowej konfrontowali wyniki otrzymane z MSCT i klasycznej koronarografii uzyskując dużą specyficzną i porównywalność zmian w naczyń wieńcowych stwierdzanych w obu metodach badań [9,25].

Zwapnienia w tętnicach wieńcowych, oceniane przy użyciu MSCT, w badanej populacji stwierdzono u 79,5% pacjentów. Uzyskane wartości wskaźnika CACS wynosiły od 0 do 4987 j. *Hounsfielda*. W badaniach przeprowadzonych przy użyciu EBCT przez *Brauna* i wsp. zwapnienia o analogicznej lokalizacji stwierdzono u 65% chorych. Znacznie wyższy odsetek zwapnień w tętnicach wieńcowych u pacjentów dializowanych, bo aż u 90% badanych, zobrazowali w swoich badaniach *Goodman* i wsp. Zaniepokojenie musi budzić fakt, że byli to młodzi chorzy, bo w wieku od 20 do 30 lat. Również *Raggi* i wsp. stwierdzili w swoich badaniach przydatność EBCT do oceny, oraz monitorowania dynamiki narastania zwapnień w sercu u hemodializowanych pacjentów [8,28,70,71]. Współczynnik zwapnień w tętnicach wieńcowych (CACS) istotnie korelował w badanej grupie chorych leczonych powtarzalnymi hemodializami z współczynnikiem grubości warstwy wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych wspólnych (CCA-IMT) podobne obserwacje poczynili inni autorzy [6,8,29,59]. Wartość wskaźnika CACS w naczyniach u ludzi w miarę upływu czasu obserwacji rzeczywiście postępuje, jednakże u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami procesy te zachodzą znacznie szybciej i z większą intensywnością niż w pozostałej populacji [1,14,50,74,94].

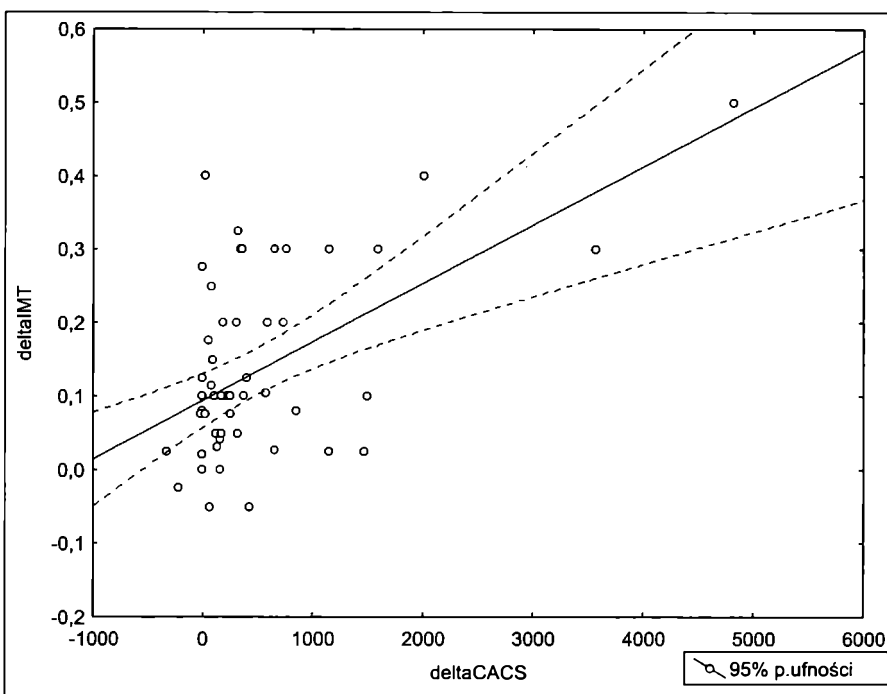
Ocenę zaawansowania miażdżycy i zwapnień w naczyniach obwodowych oparto na badaniu grubości warstwy wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych wspólnych (CCA-IMT). Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnic zwiększa się wraz z wiekiem. Towarzysząca schyłkowej niewydolności nerek zwapniająca arteriopatologia dodatkowo nasila remodeling ścian naczyń i razem z postępującą miażdżycą powoduje upośledzenie krążenia krwi w układzie sercowo-naczyniowym. Przyczynia się tym do częstszych niż w pozostałej populacji powikłań w postaci krwotoków domózgowych,



Rycina 4

Korelacja pomiędzy wzrostami CACS a CCA-IMT po 12 miesiącach.

Correlation between CACS and CCA-IMT increases after 12 months.



Rycina 5

Korelacja pomiędzy wzrostami CACS a CCA-IMT po 24 miesiącach.

Correlation between CACS and CCA-IMT increases after 24 months.

Tabela VII

Wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CCA-IMT a średnimi wartościami badanych mediatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego w całej populacji po 12 miesiącach (r-Spearmana) – analiza jednoczynnikowa.

Results of the correlation analysis between CCA-IMT increase and mean values of studied inflammatory mediators and oxidative stress after 12 months (r-Spearman) – univariate analysis.

Parametry	r	Poziom p
Ox-LDL	-0,24	0,061
AOPP	-0,04	0,749
MPO	0,09	0,471
CRP	0,09	0,500
IL-1 β	0,05	0,676
IL-6	0,18	0,153
TNF α	-0,00	0,973
IL-10	0,16	0,204
Prokalcytonina	0,29	0,022
TGF β	-0,17	0,171
PDGF	-0,15	0,224

Tabela VIII

Wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CCA-IMT a średnimi wartościami badanych mediatorów zapalenia i stresu oksydacyjnego w całej populacji po 24 miesiącach (r-Spearmana) – analiza jednoczynnikowa.

Results of the correlation analysis between CCA-IMT increase and mean values of studied inflammatory mediators and oxidative stress after 24 months (r-Spearman) – univariate analysis.

Parametry	r	Poziom p
Ox-LDL	0,02	0,875
AOPP	-0,30	0,017
MPO	0,11	0,379
CRP	0,20	0,121
IL-1 β	-0,16	0,201
IL-6	0,22	0,079
TNF ?	0,02	0,898
IL-10	0,14	0,264
Prokalcytonina	-0,04	0,776
TGF β	0,24	0,064
PDGF	0,05	0,695

Tabela IX

Istotne statystycznie wyniki analizy korelacji pomiędzy wzrostem CCA-IMT a badanymi parametrami w całej populacji po 24 miesiącach – analiza wieloczynnikowa.

Statistically significant results of the correlation analysis between CCA-IMT increase and study parameters in the whole group after 24 months – multivariate analysis.

Parametr	r	p
Model	0,51	0,001
Beta		
Delta CACS	0,49	

zawałów niedokrwiennych mózgu i mięśnia sercowego, które bezpośrednio rzutują na większą śmiertelność z powodów krążeniowych u pacjentów dializowanych [31,32, 51,

52]. Doniesienia *Ekarta* i wsp. wskazują, że CCA-IMT jest istotnym wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności dla chorych bez cukrzycy leczonych hemodializami [24]. Czas leczenia hemodializami koreluje dodatnio z wartościami CCA-IMT [10], chociaż niektóre badania pokazują, że nawet u pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze zaawansowanie zwapnień metastatycznych i miażdżycy bywa duże [33]. Mikrozapalenie również przyczynia się do zwiększenia wskaźnika CCA-IMT [35,64]. Wielkość tego wskaźnika wydaje się być uzależniona od zmian miażdżycowych jak również od remodelingu ścian naczyń wynikającego z odkładania się soli wapniowo-fosforanowych w medii [35,45,52]. W przeprowadzonych badaniach wartości CCA-IMT w grupie pacjentów leczonych hemodializami, wynosiły od 0,4 do 1,4mm. Przydatność badania CCA-IMT do określenia nasilenia miażdżycy, zwapniającej arteriopatii mocznicowej i stopnia ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu naczyniowego u chorych leczonych dializami potwierdzili w swoich badaniach między innymi: *Burdick* i wsp., *Hojs* i wsp. oraz inni badacze [10,32,44-46,72,94]. Wpływ wieku pacjentów i okresu hemodializoterapii na postęp miażdżycy nie budzi wątpliwości, więc stwierdzona przez wielu badaczy dodatnia ich korelacja z CCA-IMT jest zrozumiała [10,32,46,63]. Wyraźnie pozytywna zależność między CCA-IMT i CACS w badanej grupie chorych dowodzi, że rozprzestrzenianie się zwapnień i miażdżycy przebiega równoległe w sercu i naczyniach obwodowych. Na podstawie prostego, nieinwazyjnego badania ultrasonograficznego można więc wnioskować o zakresie nasilenia zmian w całym układzie krążenia, podobne obserwacje zostały przeprowadzone także przez *Yildiza* i wsp. [94]. Stwierdzona w badanej populacji podobna korelacja CCA-IMT i CACS z pozostałymi badanymi czynnikami upoważnia do wnioskowania o jednorodności przyczyn prowadzących do powstawania zwapnień w sercu i naczyniach. Stwierdzona w analizowanej grupie chorych pozytywna zależność między grubością warstwy wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych, a stanem zapalnym, którego reprezentantami są CRP i IL-6 utwierdza w przekonaniu, że mikrozapalenie w sercu, ale również na remodeling ściany naczyń tętnicznych. Potwierdzają ten fakt w opublikowanych doniesieniach między innymi *Santoro* i wsp., *Ishimura* i wsp., *Kiykim* i wsp., oraz inni badacze [34,42,43,46,77, 84, 96,97].

Po 12 i 24 miesiącach obserwacji populacji chorych leczonych hemodializami wskaźnik CACS wzrósł znamienne statystycznie w stosunku do wartości wyjściowej. Odsetek pacjentów bez zwapnień lub niewielkimi zwapnieniami w tętnicach wieńcowych spadł z 34% do 24% po 12 miesiącach i do 18% po 24 miesiącach. Progresa tych zwapnień po 24 miesiącach obserwacji korelowała znamienne z CRP i IL-6 [43]. Niezależnym czynnikiem nasilenia zwapnień tętnic wieńcowych był tylko wskaźnik CRP. Pozwala to na wnioskowanie, że przewlekłe mikrozapalenie wpływa na progresję miażdżycy i narastanie ilości zwapnień w

tętnicach wieńcowych u pacjentów leczonych hemodializami w miarę upływu lat leczenia. *Bayes* i wsp. w oparciu o 24 miesięczną obserwację stwierdzili, że CRP i ox-LDL, jako przedstawiciele stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, są niekorzystnymi prognostykami co do przeżycia dla grupy pacjentów leczonych hemodializami [3]. Warto więc skutecznie leczyć potencjalne ogniska zapalne i poszukiwać sposobów zmniejszających narażenie pacjentów hemodializowanych na oddziaływanie stresu oksydacyjnego. *Mune* i wsp. w 24 miesięcznej obserwacji wykazali, że zastosowanie celulozowych błon dializacyjnych impregnowanych witaminą E zmniejsza poziom ox-LDL i kalcyfikację naczyń [62]. W przeprowadzonych badaniach CCA-IMT wzrósł znamienne statystycznie po 12 i 24 miesiącach obserwacji ocenianej grupy. Wzrost CCA-IMT korelował dodatnio z CACS po 12 i 24 miesiącach badań. Po 12 miesiącach obserwacji narastanie wskaźnika CCA-IMT wykazywało dodatnią zależność z poziomem prokalcytoniny, a po 24 miesiącach ze średnim poziomem AOPP. Niezależnym czynnikiem wzrostu CCA-IMT była równoległa progresja CACS. Uzyskana analiza statystyczna pozwala na wnioskowanie, że przyrost warstwy wewnętrznej i środkowej ściany tętnic u pacjentów leczonych powtarzalnymi hemodializami jest uzależniony od przewlekłego mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego. Spośród badanych wskaźników biochemicznych w czasie 24 miesięcy obserwacji istotnie wzrastały poziomy: lipoproteiny (a), ox-LDL, TNF α i AOPP. Zapewne wynika to z faktu, że nie zawsze udaje się wystarczająco eliminować mikrozapalenie oraz stres oksydacyjny u chorych hemodializowanych. Z przeprowadzonych badań można wyciągnąć wnioski, że nasilenie miażdżycy i zwapnień w układzie krążenia u pacjentów leczonych przewlekłe hemodializami jest uzależnione od mikrozapalenia i stresu oksydacyjnego. Nieinwazyjne, obrazowe badania diagnostyczne, takie jak MSCT pozwalające określać CACS i ultrasonografia obrazująca CCA-IMT znajdują swoje miejsce w algorytmie diagnostycznym oceny zaawansowania miażdżycy, obecności zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym szczególnie tętnic wieńcowych oraz szyjnych i prognozowania co do zaburzeń funkcjonowania układu krążenia w grupie chorych leczonych przewlekłe hemodializami [44,79].

Piśmiennictwo

1. Amann K., Tyralla K., Gross M.L. et al.: Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin. Nephrol. 2003, 60, (Suppl. 1), S13.
2. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A.B. et al.: Coronary calcification in hemodialysis patients: The contribution of traditional and uremia-related risk factors. Kidney Int. 2005, 67, 1576.
3. Bayes B., Pastor M.C., Bonal J. et al.: "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. Kidney Int. 2005, 67, (Suppl. 1), S39.
4. Becker C.R., Knez A., Jakobs T.F. et al.: Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. Eur. Radiol. 1999, 9, 620.
5. Bergstrom J.: Inflammation, malnutrition, cardiovascular disease and mortality in end-stage renal disease. Pol. Arch. Med. Wewn. 2000, 104, 641.
6. Bommer J., Strohbeck E., Goerich J. et al.: Arte-

- riosclerosis in dialysis patients. *Int. J. Artif. Organs* 1996, 19, 638.
7. **Bommer J., Weinreich T., Lovett D.H. et al.:** Particles from dialysis tubing stimulate interleukin-1 secretion by macrophages. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990, 5, 208.
 8. **Braun J., Oldendorf M., Moshage W. et al.:** Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996, 27, 394.
 9. **Broderick L.S., Shemesh J., Wilensky R.L. et al.:** Measurement of coronary artery calcium with dual-source helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *Am. J. Roentgenol.* 1996, 167, 439.
 10. **Burdick L., Periti M., Salvaggio A. et al.:** Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin. Nephrol.* 1994, 42, 121.
 11. **Busch M., Franke S., Muller A. et al.:** Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004, 66, 338.
 12. **Calo L.A., Naso A., Pagnin E. et al.:** Vitamin E-coated dialyzers reduce oxidative stress related proteins and markers in hemodialysis—a molecular biological approach. *Clin. Nephrol.* 2004, 62, 355.
 13. **Carr J.J.:** Coronary calcium: the case for helical computed tomography. *J. Thorac. Imaging* 2001, 16, 16.
 14. **Christian R.C., Fitzpatrick L.A.:** Vascular calcification. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999, 8, 443.
 15. **Cianciolo G., Stefoni S., Donati G. et al.:** Intra- and post-dialytic platelet activation and PDGF-AB release: cellulose diacetate vs polysulfone membranes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1222.
 16. **Craig R.G., Spittle M.A., Levin N.W.:** Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif.* 2002, 20, 113.
 17. **Deppisch R.M., Beck W., Goehl H. et al.:** Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int.* 2001, 78(Suppl. 1), S271.
 18. **Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V.:** [Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis]. *Nephrologie* 2003, 24, 377.
 19. **Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T. et al.:** Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 39.
 20. **Donate T., Herreros A., Martinez E. et al.:** Protein oxidative stress in dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2002, 18, 15.
 21. **Donati G., Cianciolo G., D'Addio F. et al.:** Platelet activation and PDGF-AB release during dialysis. *Int. J. Artif. Organs* 2002, 25, 1128.
 22. **Drueke T., Witko-Sarsat V., Massy Z. et al.:** Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002, 106, 2212.
 23. **Ducloux D., Bresson-Vautrin C., Kribs M. et al.:** C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 1417.
 24. **Ekart R., Hojs R., Hojs-Fabjan T. et al.:** Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif. Organs* 2005, 29, 615.
 25. **Feldman C., Vitola D., Schiavo N.:** Detection of coronary artery disease based on the calcification index obtained by helical computed tomography. *Arq. Bras. Cardiol.* 2000, 75, 471.
 26. **Girndt M., Kaul H., Sester U. et al.:** Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002, 62, 949.
 27. **Girndt M., Ulrich C., Kaul H. et al.:** Uremia-associated immune defect: the IL-10-CRP axis. *Kidney Int.* 2003, 56(Suppl. 1), S76.
 28. **Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.:** Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1478.
 29. **Goodman W.G., Salusky I.B.:** Non-invasive assessments of cardiovascular disease in patients with renal failure. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001, 10, 365.
 30. **Greten J., Kreis I., Wiesel K. et al.:** Receptors for advanced glycation end-products (AGE) - expression by endothelial cells in non-diabetic uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 786.
 31. **Guerin A.P., Marchais S.J., Metivier F. et al.:** Arterial structural and functional alterations in uraemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005, 35(Suppl. 3), 85.
 32. **Hojs R.:** Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif. Organs* 2000, 24, 691.
 33. **Hojs R., Hojs-Fabjan T., Balon B.P.:** Atherosclerosis in patients with end-stage renal failure prior to initiation of hemodialysis. *Ren. Fail.* 2003, 25, 247.
 34. **Ishimura E., Okuno S., Kitatani K. et al.:** C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin. Nephrol.* 2004, 24, 408.
 35. **Ishimura E., Taniwaki H., Tabata T. et al.:** Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 859.
 36. **Jacobs P., Glorieux G., Vanholder R.:** Interleukin/cytokine profiles in haemodialysis and in continuous peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19(Suppl. 5), V41.
 37. **Jacobson S.H., Egberg N., Hylander B. et al.:** Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *Am. J. Nephrol.* 2002, 22, 42.
 38. **Jawien J., Gajda M., Rudling M. et al.:** Inhibition of five lipoxygenase activating protein (FLAP) by MK-886 decreases atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006, 36, 141.
 39. **Kalousova M., Zima T., Tesar V. et al.:** Advanced glycation end products in clinical nephrology. *Kidney Blood Press. Res.* 2004, 27, 18.
 40. **Kalousova M., Zima T., Tesar V. et al.:** Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/acute-phase reactants, and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 65, (Suppl. 1), S62.
 41. **Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K. et al.:** Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002, 162, 221.
 42. **Kato A., Odamaki M., Takita T. et al.:** Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 61, 1143.
 43. **Kato A., Takita T., Maruyama Y. et al.:** Chlamydial infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2539.
 44. **Kato A., Takita T., Maruyama Y. et al.:** Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 64, 1472.
 45. **Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T. et al.:** High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.* 1995, 48, 820.
 46. **Kiykim A.A., Camsari A., Kahraman S. et al.:** Increased incidence of carotid artery wall changes and associated variables in hemodialysis patients without symptomatic cardiovascular disease. *Yonsei Med. J.* 2004, 45, 247.
 47. **Kraśniak A., Drożdż M., Chmiel G. et al.:** [Evaluation of atherosclerosis progression in patients treated repeatedly with hemodialysis]. *Przegl. Lek.* 2002, 59, 606.
 48. **Lederer S.R., Schiff H.:** Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002, 91, 452.
 49. **Lim P.S., Wei Y.H., Yu Y.L. et al.:** Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 2680.
 50. **London G.M.:** Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, S305.
 51. **London G.M.:** Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Nefrologia* 2005, 25(Suppl. 2), 91.
 52. **London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al.:** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1731.
 53. **London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.:** Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 54, (Suppl. 1), S88.
 54. **Lonnemann G.:** Chronic inflammation in hemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif.* 2000, 18, 214.
 55. **Loughrey C.M., Young I.S., Lightbody J.H. et al.:** Oxidative stress in haemodialysis. *QJM* 1994, 87, 679.
 56. **Makita Z., Bucala R., Rayfield E.J. et al.:** Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994, 343, 1519.
 57. **McIntyre C., Harper I., Macdougall I.C. et al.:** Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1997, 48, 371.
 58. **Miyata T., Sugiyama S., Saito A. et al.:** Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress"). *Kidney Int.* 2001, 78, (Suppl. 1), S25.
 59. **Moe S.M., O'Neill K.D., Fineberg N. et al.:** Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1152.
 60. **Mourad A., Carney S., Gillies A. et al.:** Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane biocompatibility? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2797.
 61. **Muller C., Eisenbrand G., Gradinger M. et al.:** Effects of hemodialysis, dialyzer type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic. Res.* 2004, 38, 1093.
 62. **Mune M., Yukawa S., Kishino M. et al.:** Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int.* 1999, 71, (Suppl. 1), S126.
 63. **Nakashima A., Yorioka N., Asakimori Y. et al.:** Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Intern. Med.* 2003, 42, 1095.
 64. **Nishizawa Y., Shoji T., Kawagishi T. et al.:** Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int.* 1997, 62, (Suppl. 1), S90.
 65. **Nitta K., Akiba T., Uchida K. et al.:** The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemo-dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 303.
 66. **Nitta K., Ishizuka T., Horita S. et al.:** Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron* 2001, 89, 455.
 67. **Panichi V., Migliori M., De Pietro S. et al.:** C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif.* 2000, 18, 183.
 68. **Papagianni A., Kalovoulos M., Kirmizis D. et al.:** Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 113.
 69. **Raggi P.:** Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2000, 54, 325.
 70. **Raggi P.:** Imaging of cardiovascular calcifications with electron beam tomography in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, S62.
 71. **Raggi P.:** Electron beam tomography to image cardiovascular calcifications in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2002, 15, (Suppl. 6), S77.
 72. **Rahn K.H., Barenbrock M., Hausberg M. et al.:** Vessel wall alterations in patients with renal failure. *Hypertens. Res.* 2000, 23, 3.
 73. **Raj D.S., Choudhury D., Welbourne T.C. et al.:** Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 365.
 74. **Ritz E., Deppisch R., Stier E. et al.:** Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, 9, (Suppl. 2), 165.
 75. **Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J. et al.:** Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin. Proc.* 1999, 74, 243.
 76. **Sakata N., Imanaga Y., Meng J. et al.:** Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 1999, 142, 67.
 77. **Santoro A., Mancini E.:** Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, (Suppl. 8), 10.
 78. **Sarkar S.R., Kaitvacharachi C., Levin N.W.:** Nitric oxide and hemodialysis. *Semin. Dial.* 2004, 17, 224.

79. **Schroeder S., Kopp A.F., Baumbach A. et al.:** Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 37, 1430.
80. **Schwedler S., Schinzel R., Vaith P. et al.:** Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int.* 2001, 78, (Suppl. 1), S32.
81. **Siems W., Quast S., Carluccio F. et al.:** Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. *Clin. Nephrol.* 2002, 58, (Suppl. 1), S12.
82. **Stefoni S., Cianciolo G., Donati G. et al.:** Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002, 61, 324.
83. **Stenvinkel P.:** Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif.* 2001, 19, 143.
84. **Stenvinkel P.:** Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17(Suppl 8), 33.
85. **Stenvinkel P., Alvestrand A.:** Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin. Dial.* 2002, 15, 329.
86. **Takenaka T., Takahashi K., Kobayashi T. et al.:** Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) as a marker of atherosclerosis in hemodialysis (HD) patients. *Clin. Nephrol.* 2002, 58, 33.
87. **Tarackcioglu M., Erbagci A.B., Usalan C. et al.:** Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 2003, 12, 15.
88. **Tetta C., Biasioli S., Schiavon R. et al.:** An overview of haemodialysis and oxidant stress. *Blood Purif.* 1999, 17, 118.
89. **Tovbin D., Mazor D., Vorobiov M. et al.:** Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 1005.
90. **Tsirpanlis G., Bagos P., Ioannou D. et al.:** The variability and accurate assessment of microinflammation in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 150.
91. **Wanner C., Metzger T.:** C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17 (Suppl. 8), 29.
92. **Yamamoto Y., Sakata N., Meng J. et al.:** Possible involvement of increased glycoxidation and lipid peroxidation of elastin in atherogenesis in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 630.
93. **Yao Q., Axelsson J., Heimbürger O. et al.:** Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004, 56, 237.
94. **Yildiz A., Tepe S., Oflaz H. et al.:** Carotid atherosclerosis is a predictor of coronary calcification in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 885.
95. **Zimmermann J., Herrlinger S., Pruy A. et al.:** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999, 55, 648.
96. **Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R. et al.:** Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 490.
97. **Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F. et al.:** Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J. Hypertens.* 2000, 18, 1207.
98. **Zoccali C., Mallamaci F., Asahia K. et al.:** Pentosidine, carotid atherosclerosis and alterations in left ventricular geometry in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2001, 14, 293.