

Received: 2006.02.03
Accepted: 2006.04.25
Published: 2006.05.16

Choroba niedokrwienna serca u chorych leczonych nerkozastępczo. Część I. Epidemiologia, patologia zmian miażdżycowych, diagnostyka

Coronary heart disease in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis. Part I: epidemiology, pathology of atherosclerosis, and diagnosis

**Tomasz Gołębiowski¹, Wacław Weyde¹, Magdalena Krajewska¹,
Krzysztof Kazimierczak¹, Arkadiusz Derkacz², Przemysław Nowicki²,
Marian Klinger¹**

¹ Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu osób leczonych nerkozastępczo. U tych chorych procesy tworzenia zmian miażdżycowych przebiegają w sposób bardziej dynamiczny niż u chorych z prawidłową funkcją nerek, co jest związane z narażeniem na dodatkowe czynniki ryzyka. Diagnostyka choroby niedokrwiennej na podstawie wywiadu, badania fizykalnego oraz badań dodatkowych może być trudna. Wynika to z występowania wielu jednocześnie współistniejących zaburzeń oraz z samego procesu leczenia nerkozastępczego. Konieczne są dalsze badania nad patologią miażdżycy u chorych objętych programami przewlekłych dializ oraz metodami nieinwazyjnej diagnostyki.

Słowa kluczowe:

choroba niedokrwienna serca • schyłkowa niewydolność nerek • przeszczep nerki • miażdżycy

Summary

Cardiovascular diseases are the major cause of mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing dialysis. Among ESRD patients the atherosclerotic process progresses more dynamically than in the general population because of exposure to additional, non-traditional risk factors. Diagnosis of coronary artery disease based on history data, physical examination, and additional tests can be difficult due to the coexistence of many disorders and the influence of dialysis treatment. Studies to investigate the pathology of atherosclerosis in patients undergoing dialysis are needed.

Key words:

coronary hart disease • end-stage renal disease • kidney transplantation • atherosclerosis



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9130.pdf
Word count:	1406
Tables:	–
Figures:	–
References:	39

Adres autora: lek. med. Tomasz Gołębiowski, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM, ul. R. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław; e-mail: tgolebiowski@op.pl

DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Pacjenci objęci programem dializoterapii przewlekłej są grupą chorych wysokiego ryzyka śmierci, zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wśród 1000 chorych dializowanych 231 umiera z różnych powodów w ciągu pierwszego roku. Przyczyną śmierci w 44% są schorzenia sercowe, a w 20% zawał serca i jego powikłania [29]. Ocenia się, że wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest 15 razy większy niż w populacji ogólnej [10]. W tej grupie chorych przebycie zawału mięśnia sercowego jest bardzo poważnym powikłaniem związanym z istotnym zmniejszeniem długoterminowego przeżycia. Według amerykańskich danych (USRDS – United States Renal Data System) z lat 1977–1995 (przebadano 34189 pacjentów dializowanych) śmiertelność w pierwszym roku od zawału wynosiła 59%, w drugim roku 73% [17]. Mimo znacznego postępu kardiologii i kardiologii inwazyjnej, jaki dokonał się w dekadzie lat 90. XX w., rokowanie po zawale wśród chorych leczonych metodami nerkozastępczymi jest nadal złe i według danych USRDS w latach 1991–1997 – śmiertelność po drugim roku od zawału wynosiła 78% [17]. Za przyczynę tego stanu uważa się obecność swoistych czynników ryzyka, coraz wyższy wiek chorych kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego oraz większe obciążenie innymi schorzeniami (cukrzyca, stan po udarze mózgu, miażdżycę tętnic kończyn dolnych, niewydolność mięśnia sercowego). Chorzy po przeszczepie nerki, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego mają znacznie lepsze rokowanie. Śmiertelność w okresie dwóch lat po zawale w tej grupie chorych wynosiła 34% (dane z 1977–1996) [16].

CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA – CORONARY ARTERY DISEASE (CAD)

U chorych dializowanych występują typowe oraz dodatkowe – swoiście związane z procesem dializoterapii – czynniki ryzyka. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca występują częściej niż w populacji ogólnej. Wśród chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (CKD) stwierdza się częściej zaburzenia lipidowe. U 30% chorych bez zespołu nerczycowego i u 90% z zespołem nerczycowym poziom cholesterolu całkowitego wynosi powyżej 240 mg/dl. Dla porównania w populacji ogólnej tak podwyższony poziom cholesterolu występuje u 20% pacjentów [21]. Jednak stan niedożywienia i związane z tym małe stężenie cholesterolu zwiększa ryzyko typowych powikłań dializoterapii, w tym powikłań sercowo-naczyniowych związanych z procesem miażdżycowym [22]. Ponadto u chorych dializowanych obserwuje się dwukrotnie wyższe wartości lipoproteiny(a) [6]. Palenie tytoniu, choć nie wydaje się częstsze niż w populacji ogólnej, u chorych z cukrzycą 9-krotnie zwiększa ryzyko zawału

mięśnia sercowego [1]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej, które w szczególności sposób przyspieszają proces miażdżycowy są zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, zwłaszcza podwyższony iloczyn stężeń wapnia i fosforu, przewlekły stan zapalny i związane z nimi patofizjologicznie nasilone procesy stresu oksydacyjnego i tworzenia końcowych produktów glikacji oraz dysfunkcja śródbłonna naczyń [20,24,26,35,38]. Powyższe procesy są następstwem bioniezgodności błon dializacyjnych, zanieczyszczeń płynu dializacyjnego oraz stanu zapalnego związanego z dostępem naczyniowym (np. po nakłuciach przetok tętniczo-żylnych lub u chorych z cewnikami dializacyjnymi w naczyniach żylnych).

Podwyższone stężenie homocysteiny stwierdzane u większości chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [2,4,14], a także bardzo niskie jej wartości związane np. ze stanem niedożywienia [19] są dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

PATOLOGIA ZWĘŻEŃ TĘTNIC WIEŃCOWYCH U CHORYCH ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Skład, lokalizacja, morfologia oraz progresja zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych są u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek inne w porównaniu z osobami posiadającymi prawidłowo funkcjonujące nerki. Obserwuje się znaczne zwapnienie tętnic wieńcowych i zwiększoną grubość błony środkowej [32,33]. Odkładanie soli wapnia dotyczy zarówno błony wewnętrznej, jak i środkowej naczynia, co prawdopodobnie jest związane z odrębną patologią. Podkreśla się, iż zwapnienia w błonie środkowej obserwuje się u młodych chorych objętych długotrwałym programem przewlekłej dializoterapii i jest związane przede wszystkim z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Zwapnienia w błonie wewnętrznej, jakie obserwuje się u starszych pacjentów z „typowymi” dla miażdżycy czynnikami ryzyka pozwalają przypuszczać, iż mają wspólną etiologię ze stwierdzanymi u chorych z prawidłową funkcją nerek. Ponadto zmiany mają zazwyczaj charakter rozsiany, dotyczą zarówno dużych jak i małych naczyń, a w badaniu angiograficznym częściej stwierdza się najbardziej zaawansowany typ C morfologicznych zwężeń (podział według American Heart Association/American College of Cardiology – AHA/ACC) [31]. (Zmiany te mają długość powyżej 2 cm, bardzo kręty odcinek proksymalny i dużą krzywiznę. Skuteczność angioplastyki jest niewielka i wynosi poniżej 60%, a ryzyko powikłań zabiegu jest duże – prawie 5%).

Dynamika rozwoju miażdżycy u chorych na ESRD ma również odmienny charakter, a zmiany w grupie chorych leczonych dializami przebiegają dużo bardziej gwałtownie.

W jednym z badań u 26 pacjentów z ESRD i CAD wykonano wyjściowo koronarografię, wykazując zwężenie tętnic wieńcowych większe niż 50% u 59% pacjentów w 45 segmentach naczyń [13]. W kolejnym badaniu wykonanym po 30±15 miesiącach stwierdzono progresję zmian (>15% redukcji światła naczynia) w 17 z 45 segmentów oraz dodatkowo wykazano zmiany w 9 nowych segmentach. Progresja zmian miażdżycowych wynosiła 62%. W podobnym badaniu na populacji chorych z prawidłową funkcją nerek Vos i wsp. obserwowali progresję w okresie dwóch lat – 30 i 36% po 4 latach [39].

W rzadkich przypadkach przyczyną zwężeń tętnic wieńcowych mogą być choroby zapalne (ziarniniak Wegenera) [25], choroba Churga-Straussa [11], guzkowe zapalenie naczyń, choroba Kawasaki u dzieci [34].

OBJAWY

Rozpoznanie na podstawie anamnezy może być utrudnione. W sytuacji, gdy chory skarży się na duszność, ból zamostkowy, a dodatkowo przybrał dużo ponad „suchą masę” np. w długiej przerwie między dializami często rozpoznaje się przewodnienie i stosuje się intensywną ultrafiltrację. W konsekwencji prowadzi to do zjawiska nierozpoznania dławicy piersiowej oraz opóźnionego leczenia (nihilizm terapeutyczny) [15]. Jednak 26% dializowanych pacjentów w młodym wieku, bez istotnych chorób dodatkowych podaje typowe bóle dławicowe [30], a w badaniu koronarograficznym nie stwierdza się u nich istotnych zwężeń naczyń wieńcowych. Jako przyczynę dolegliwości podaje się niedokrwistość, przerost mięśnia sercowego, dysfunkcję śródbłonna, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia komórkowe wytwarzania energii [30]. Ponad 75% chorych z cukrzycą i istotnym zwężeniem naczyń nie ma typowych dolegliwości dławicowych [5].

BADANIA DODATKOWE

Spoczynkowy zapis EKG ma zazwyczaj niewielką wartość diagnostyczną. Często obserwuje się zmiany wynikające z zaburzeń elektrolitowych (potas, wapń, magnez) i przerostu lewej komory serca. Wysiłkowe badanie EKG również ma ograniczone znaczenie w rozpoznaniu choroby wieńcowej u chorych dializowanych ze względu na wyjściowo zmieniony zapis EKG, częstą niezdolność chorego do wykonania wysiłku (osłabienie mięśni, dolegliwości stawowe, anemia), anatomiczną neuropatię uniemożliwiającą osiągnięcie 85% maksymalnego tętna. Czułość oraz swoistość próby z wyżej wymienionych powodów jest mniejsza niż w populacji chorych z prawidłową czynnością nerek i wynoszą poniżej 50% [27].

Markery biochemiczne, takie jak kinaza kreatyninowa – CK, izoenzym – MB, dehydrogenaza mleczanowa – LDH są użyteczne w diagnostyce ostrego zawału mięśnia serco-

wego. Próby te cechują się jednak małą swoistością w populacji chorych dializowanych, co u pewnej grupy tych osób powoduje, iż stwierdza się stale podwyższony podstawowe stężenia tych enzymów. Większą swoistością charakteryzują się troponiny pochodzenia sercowego zwłaszcza troponina I, która wydaje się najbardziej swoistym wskaźnikiem uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [28]. Podwyższone stężenie troponiny T obserwuje się częściej u chorych z przerostem lewej komory serca bez objawów dławicy [9] oraz u pacjentów z obecnością zwąpień w tętnicach wieńcowych [18]. Uważa się, iż stanowi to dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych w przyszłości (zawału mięśnia sercowego, dławicy niestabilnej, zgonu z przyczyn sercowych u chorych dializowanych) [36].

Echokardiografia spoczynkowa wskazana jest u chorych ze szmerem nad sercem sugerującym wadę serca, po zawale mięśnia sercowego lub u chorych z załamkiem Q w spoczynkowym EKG. Badanie to może mieć również wartość diagnostyczną w czasie bólu dławicowego lub w ciągu 30 min po jego ustąpieniu [12]. Próby obciążeniowe, takie jak echokardiografia w próbie z dobutaminą lub scyntygrafia perfuzyjna serca za pomocą talu w próbie z dipirydamolem są zalecane, gdy chory nie może wykonać wysiłku na bieżni ruchomej lub występuje wyjściowo zmieniony zapis EKG, uniemożliwiający ocenę odcinka ST w czasie wysiłku (całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, rytm komorowy ze stymulatora, zespół preekscytacji). Badania te są użytecznym narzędziem diagnostycznym choroby niedokrwiennej w populacji ogólnej, zwłaszcza u chorych z pośrednim ryzykiem choroby niedokrwiennej [12]. W przypadku chorych dializowanych np. przed zabiegiem przeszczepienia nerki, ich wartość diagnostyczna w wykrywaniu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej (>70%), a przede wszystkim zdolność do przewidywania ostrych incydentów wieńcowych w okresie po przeszczepie jest niedostateczna [8]. Zdaniem różnych autorów [3,7,23,37] czułość tych badań w wykrywaniu CAD odpowiednio dla scyntyigrafii perfuzyjnej wynosi 37–92%, swoistość 72–89%, a echokardiografii obciążeniowej – czułość 75%, swoistość 71%.

Ostatecznym badaniem w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca jest koronarografia. Na jej podstawie ustala się rozpoznanie i dalsze postępowanie lecznicze (rewaskularyzacja lub leczenie farmakologiczne). Jak wynika z badania Jose'a i wsp. u chorych z pośrednim ryzykiem choroby wieńcowej, tzn. powyżej 50 roku życia bez typowych objawów lub u pacjentów z dużym ryzykiem (pacjenci z typowymi objawami, z cukrzycą bez objawów CAD lub chory z objawami miażdżycy w naczyniach pozasercowych), stwierdzenie istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej koreluje z dużym ryzykiem incydentów sercowych w przyszłości [8]. Ze względu na to koronarografia jest często wykorzystywana w kwalifikacji do przeszczepienia nerki.

PIŚMIENICTWO

[1] Biesenbach G., Zazgornik J.: Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care*, 1996; 19: 625–628

[2] Bostom A.G., Lathrop L.: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.*, 1997; 52: 10–20



- [3] Boudreau R.J., Strony J.T., duCret R.P., Kuni C.C., Wang Y., Wilson R.F., Schwartz J.S., Castaneda-Zuniga W.R.: Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology*, 1990; 175: 103–105
- [4] Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274: 1049–1057
- [5] Braun W.E., Phillips D.F., Vidt D.G., Novick A.C., Nakamoto S., Popowniak K.L., Paganini E., Magnusson M., Pohl M., Steinmuller D.R. et al.: Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. *Transplant. Proc.*, 1984; 16: 603–607
- [6] Cressman M.D., Heyka R.J., Paganini E.P., O'Neil J., Skibinski C.I., Hoff H.F.: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation*, 1992; 86: 475–482
- [7] Dahan M., Viron B.M., Faraggi M., Himbert D.L., Lagallicier B.J., Kolta A.M., Pessione F., Le Guludec D., Gourgon R., Mignon F.E.: Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole – exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1998; 54: 255–262
- [8] De Lima J.J., Sabbaga E., Vieira M.L., de Paula F.J., Ianhez L.E., Krieger E.M., Ramires J.A.: Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*, 2003; 42: 263–268
- [9] Duman D., Tokay S., Toprak A., Duman D., Oktay A., Ozener I.C., Unay O.: Elevated cardiac troponin T is associated with increased left ventricular mass index and predicts mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 962–967
- [10] Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: S112–S119
- [11] Frustaci A., Gentiloni N., Chimenti C., Natale L., Gasbarrini G., Maseri A.: Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest*, 1998; 114: 1484–1489
- [12] Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., Daley J., Deedwania P.C., Douglas J.S., Ferguson T.B. Jr, Fihn S.D., Fraker T.D. Jr, Gardin J.M., O'Rourke R.A., Pasternak R.C., Williams S.V., American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 159–168
- [13] Gradaus F., Ivens K., Peters A.J., Heering P., Schoebel F.C., Grabensee B., Strauer B.E.: Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001; 16: 1198–1202
- [14] Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattstrom L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J., Boers G.H., Sheahan R.G., Israelsson B., Uiterwaal C.S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P., Witteman J., Rubba P., Bellet H., Wautrecht J.C., de Valk H.W., Sales Luis A.C., Parrot-Rouland F.M., Tan K.S., Higgins I., Garcon D., Andria G. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997; 277: 1775–1781
- [15] Herzog C.A.: Cardiovascular disease and dialysis patients: Is therapeutic nihilism justified? *Semin. Dialysis*, 1999; 12: 285–287
- [16] Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.: Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 145–152
- [17] Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 799–805
- [18] Jung H.H., Ma K.R., Han H.: Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcification in asymptomatic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004; 19: 3117–3123
- [19] Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., McAllister C.J., Kopple J.D.: A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 442–453
- [20] Kalousova M., Sulkova S., Fialova L., Soukupova J., Malbohan I.M., Spacek P., Braun M., Mikulikova L., Fortova M., Horejsi M., Tesar V., Zima T.: Glycooxidation and inflammation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 2577–2581
- [21] Kasiske B.L.: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 32: S142–S156
- [22] Liu Y., Coresh J., Eustace J.A., Longenecker J.C., Jaar B., Fink N.E., Tracy R.P., Powe N.R., Klag M.J.: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*, 2004; 291: 451–459
- [23] Marwick T.H., Steinmuller D.R., Underwood D.A., Hobbs R.E., Go R.T., Swift C., Braun W.E.: Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation*, 1990; 49: 100–103
- [24] Miyazaki H., Matsuoka H., Itabe H., Usui M., Ueda S., Okuda S., Imaizumi T.: Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation*, 2000; 101: 1002–1006
- [25] Morbini P., Dal Bello B., Arbustini E.: Coronary artery inflammation and thrombosis in Wegener's granulomatosis-polyarteritis nodosa overlap syndrome. *G. Ital. Cardiol.*, 1998; 28: 377–382
- [26] Morena M., Cristol J.P., Senecal L., Leray-Moragues H., Krieter D., Canaud B.: Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney Int. Suppl.*, 2002; 80: 109–114
- [27] Murphy S.W., Parfrey P.S.: Screening for cardiovascular disease in dialysis patients. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1996; 5: 532–540
- [28] Nakai K., Nakai K., Nagane Y., Obara W., Sato M., Ohi K., Matsumoto N., Takanashi N., Itoh C.: Serum levels of cardiac troponin I and other marker proteins in patients with chronic renal failure. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2004; 8: 43–47
- [29] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report. (NIH publication no.00-3176), 583–689. 2000. Bethesda MD. <http://www.niddk.nih.gov/>, <http://www.usrds.org/adr.htm>
- [30] Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A.: The epidemiology of coronary artery disease in patients on maintenance hemodialysis: implications for management. *Contrib. Nephrol.*, 1986; 52: 34–41
- [31] Rubenstein M.H., Harrell L.C., Sheynberg B.V., Schunkert H., Bazari H., Palacios I.F.: Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation.*, 2000; 102: 2966–2972
- [32] Schwarz U., Amann K., Ritz E.: Why are coronary plaques more malignant in the uraemic patient? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 224–225
- [33] Schwarz U., Buzello M., Ritz E., Stein G., Raabe G., Wiest G., Mall G., Amann K.: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 218–223
- [34] Takahashi M.: Inflammatory diseases of the coronary artery in children. *Coron. Artery Dis.*, 1993; 4: 133–138
- [35] Tovbin D., Mazor D., Vorobiov M., Chaimovitz C., Meyerstein N.: Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 40: 1005–1012
- [36] Urso S., Garozzo M., Milone F., Battaglia G.: Cardiovascular risk markers in hemodialysis patients. *Int. J. Artif. Organs*, 2004; 27: 1083–1090
- [37] Vandenberg B.F., Rossen J.D., Grover-McKay M., Shammam N.W., Burns T.L., Rezai K.: Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation: noninvasive screening for coronary artery disease using radionuclide methods. *Transplantation*, 1996; 62: 1230–1235
- [38] Vanholder R., Glorieux G., Lameire N.: Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 463–466
- [39] Vos J., de Feyter P.J., Kingma J.H., Emanuelsson H., Legrand V., Winkelmann B., Dumont J.M., Simoons L.M.: Evolution of coronary atherosclerosis in patients with mild coronary artery disease studied by serial quantitative coronary angiography at 2 and 4 years follow-up. The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS) Investigators. *Eur. Heart J.*, 1997; 18: 1081–1089