I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest ”Vasile Goldiș” din Arad

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea calcificărilor vasculare la pacienții dializați în ambulator

Doctorand: **Mircea Țandrău**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Gheorghe Ciobanu**

PhD THESIS

Evaluation of vascular calcifications in ambulatory dialyzed patients

PhD Student: **Mircea Țandrău**

Scientific supervisor: **Prof.univ.dr. Gheorghe Ciobanu**

Abrevieri

Aix – indice de augmentare
Ao - aorta
AVC – accident vascular cerebral
BCR- boală cronică de rinichi
BCV- boală cardiovasculară
Bic - bicarbonat
BMI – indice de masă corporală
Ca – calciu
CaxPO4 – produs calciu-fosfor
CAA – calcifcarea arterei aortice
CAC – calcficarea arterei coronare
CC – carotida comuna
DZ – diabet zaharat
ECG – electrocardiogramă
FA – fosfataza alcalină
FE – fracție de ejecție
GNC-P – glomerulonefrita cronica primara
GNC-sec – glomerulonefrita cronica secundara
HASMCs – celule musculare netede vasculare aortice umane
Hb – hemoglobin
HEM - hemoragie
HD - hemodializă
HDL – hight density lipoprotein
HTA – hipertensiune arterială
HVS – hipetrofia ventriculului stâng
IMT – indice intimă-medie
IMTC – indice intimă-medie carotidian
iPTH – intact-PTH
L-HD – durata hemodializa
KDIGO – Kidney Disease Improving global Outcomes
LDL – Low density lipoprotein
MAC – calcifcarea inelului mitral
MESA – multi etnic study of aterosclerosis
MVS – masa ventriculului stâng
NEO - neoplasm
NTI – nefrita tubulointerstitiala
PCR – Proteina C reactivă
PCR-hs – Proteina C reactivă înalt sensibilă
PK – polichistoza
PNC-uro – pielonefrita cronica-uropatica
PO4 - fosfor
PP – presiunea undei de puls
PTH – Parathormon
PVW – velocitatea undei de puls
RFG- Rata de filtrare glomerulară
SBP – presiunea sistolică centrală
SBPAo – presiunea sistolică centrală masurată la nivelul rădăcinii artrei aortice
SCC – scorul de calciu al arterelor coronare
SRAA – sistem renină-angiotensină-aldosteron
SVAo – scleroza valvulară aortică
TMO-BCR – Tulburare mineral osoasă asociată BCR
VAo – valva aortica
Vit. D – vitamina D

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE:

- Pacienţii cu boală cronică de rinichi în fază terminală reprezintă o populaţie aflată în creştere continuă în ultimii 30 ani la nivel mondial. În anul 2019 în România se aflau înscrişi în program de substituţie a funcţiei renale un număr de 17.500 pacienţi. Dintre aceştia 11% efectuează HD în centre de stat, restul în ambulator privat.
- Comparativ cu alte populaţii, pacienţii cu BCR au frecvent calcificări extraosoase avansate, în special la nivelul sistemului cardiovascular. Speranţa de viaţă pentu aceşti pacienţi la ora actuală în România este de 4 ani de la începutul tratamentului de substituţie.
- Există o creştere a mortalităţii din cauza BCR. Dializa cronică previne moartea prin uremie, dar calitatea supravieţuirii rămâne o problemă importantă. Deteriorarea funcţiei renale este însoţită de *tulburări mineral osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR))*, ce determină tulburări clinice specifice.

INTRODUCERE ÎN DOMENIUL DE SPECIALITATE ŞI TEMATICA LUCRĂRII DE DOCTORAT.

- La pacienţii în program de hemodializă, apar dereglări ale metabolismului fosfo-calcic, care sunt principalele promotoare ale calcificărilor vasculare.
- Calcificarea vasculară este preponderent asociată cu prezenţa plăcilor ateromatoase în marile artere şi mai puţin asociată cu tulburări ale metabolismului mineral. Acest lucru nu exclude faptul că tulburările metabolismului fosfo-calcic pot accelera calcificările vasculare.
- Creşterea calcemiei şi fosfatemiei au efecte directe asupra celulelor musculare netede din peretele vascular. La rândul lor, acestea stimulează diferenţierea osteogenică/ condrogenică, apoptoza celulară, pierderea inhibitorilor şi degradarea matricei extracelulare responsabile de apariţia calcificărilor vasculare.

STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR ÎN DOMENIU.

- În general, există două tipuri principale de calcificări vasculare în BCR: ateroscleroza şi arterioscleroza, ale căror mecanisme de producere sunt într-o oarecare masură superpozabile, însă cu unele diferenţe.
- Leziunile aterosclerotice predispun la evenimente acute, cum ar fi infarctul miocardic şi accidentele vasculare cerebrale.
- Calcificarea focală a plăcilor aterosclerotice este obişnuită, se accentuează cu vârsta şi se datorează atât proceselor osteogenice active precum şi celor pasive.
- În contrast, arterioscleroza este principalul mecanism fiziopatologic pentru procesele de fibroză şi îngroşare a mediei arteriale, determinând rigiditate arterială, responsabilă de hipertrofia ventriculară, fibroză şi insuficienţă cardiacă.
- Rezultatul calcificării mediale este o rigidizare a peretelui arterei, cu creşterea ulterioară a tensiunii arteriale şi creşterea riscului de mortalitate cardiovasculară.

- În plus, există multipli alţi factori asociaţi în BCR, de asemenea implicaţi în procesele de calcificare vasculară.
- Exista o corelare între creşterea factorilor promotori, cum ar fi inflamaţia, particulele calciproteice, degenerarea matriceală, aldosteronul crescut, şi scăderea factorilor inhibitori cum ar fi MGP, fetuina-A şi pirofosfatul.
- Calcificările vasculare nu reprezintă însă decât un stadiu final al perturbărilor cardiovasculare în general, şi în BCR în particular.
- Calcificarea este precedată de inflamaţie şi poate reprezenta, în fond, un element asociat procesului de vindecare a acesteia, probabil proporţional ca intensitate cu severitatea inflamaţiei premergătoare.

CLASIFICAREA CALCIFICĂRILOR VASCULARE.

Calcificarea intimei.

- Stratul intim al peretelui vasului este compus în mod normal din celule endoteliale şi o mică cantitate de ţesut conjunctiv subendotelial. În ateroscleroză, intima devine foarte inflamată şi îngroşată şi apare calcificarea.

- Calcificarea leziunilor este frecventă dar discontinuă de-a lungul arterelor. Calcificarea intimei arteriale reprezintă ateroscleroza avansată determinată de necroza celulară, inflamaţie şi depozite lipidice. Calcificarea intimei arteriale este frecventă la vârstnici, la diabetici, la cei cu calcificări carotidiene. Se asociază cu antecedente de fumat prelungit, cu valori ridicate ale LDL-colesterol şi ale proteinei C reactive. În cazul pacienţilor cu BCR factorii de risc ce pot duce la apariţia calcificărilor intimei arteriale includ creşterea calcemiei, creşterea fosfatemiei şi scăderea albuminei serice.

- Calcificarea intimei este un posibil răspuns de vindecare la depunerea anormală a lipidelor şi a produşilor de oxidare în spaţiul subendotelial.

- Majoritatea calcificărilor carotidiene şi femurale sunt intimale şi sunt corelate cu factorii de risc aterosclerotici precum vârsta, creşterea probelor inflamatorii şi al indicelui intimă-medie.

- Leziunile intimei avansează spre lumenul arterial şi, odată cu progresia bolii, pot compromite fluxul sanguin, provocând ischemie şi necroză tisulară. Evenimetele ischemice pot apărea şi în vasele neobstruate când ruptura plăcii cauzează formarea de trombi şi ocluzie arterială. Împreună cu perturbarea metabolismului lipidic şi inflamaţia, calcificarea este în general recunoscută ca şi o parte integrală a procesului aterosclerotic, fiind întâlnită în 80-90% din leziunile ateromatoase.

- Calcificările apar probabil pe tot parcursul dezvoltării plăcii, dar este cea mai pronunţată în leziunile mari, probabil mai mature. Conţinutul de calciu al leziunilor aterosclerotice este mai crescut la pacienţii ce efectuează dializă faţă de cel înregistrat la persoanele cu aceeaşi vârstă şi cu funcţie renală normală. Prezenţa depozitelor de calciu rigide şi friabile pot contribui la ruptura plăcii şi ulterior la tromboza arterială dar mecanismele nu sunt încă pe deplin stabilite . Boală vasculară e frecventă la pacienţii cu BCR, dar există puţine dovezi că insuficienţa renală per se ar putea agrava procesul aterosclerotic.

Calcificarea mediei.

Stratul medial al peretelui vasului este compus din celule musculare netede şi din matricea extracelulară, bogată în elastină. Spre deosebire de localizarea difuză observată în calcifierea intimei, calcificarea mediei are loc preferenţial de-a lungul laminei elastice, şi este asociată cu diabetul zaharat, boli renale, hipertensiune arterială şi osteoporoză.

Calcificarea mediei are ca rezultat o rigidizare a peretelui arterei, cu creşterea consecutivă a tensiunii arteriale şi cu un risc crescut al mortalităţii de cauză cardiovasculară

Clacificarea mediei arteriale este mai puţin ocluzivă decât calcificarea intimală dar cauzează creşterea rigidităţii vasculare, hipertensiune sistolică, creşterea vitezei pulsului, hipertrofie ventriculară stângă şi reducerea perfuziei coronariene în timpul diastolei. Calcifcarea mediei a fost mai des asociată cu durata hemodializei şi cu absenţa istoricului clinic de boală cardiovasculară la începutul terapiei prin hemodializă.

Calcificarea mediei (scleroza Monckeberg) este asociată cu perturbări ale metabolismului fosfocalcic şi a vitaminei D la pacienţii cu BCR, hipertrofie ventriculara stânga generate de creşterea încărcării ventriculului stâng şi tulburări de ritm.

Consecinţele hemodinamice ale calcificării peretelui medial sau a sclerozei lui Monckeberg sunt destul de diferite faţă de cele datorate calcificării aterosclerotice şi sunt mai puţin studiate. Depunerea minerală se produce difuz în tunica medie, bogată în colagen elastic. Calcificarea peretelui medial măreşte rigiditatea vasculară şi reduce complianţa vasculară, modificări care afectează negativ capacitatea circulaţiei arteriale de a atenua presiunea arterială la fiecare sistolă ventriculară. Aceste modificări sunt, asociate de asemenea cu mortalitate cardiovasculară crescută la pacienţii supuşi dializei.

Mărimea calcificărilor mediei arteriale la pacienţii cu BCR care sunt dializaţi, depăşeşte cu mult pe cea a persoanelor din populaţia generală. Deşi, procesul de calcificare a peretelui medial este generalizat, el este cel mai frecvent întâlnit la nivelul vaselor extremităţilor inferioare.

Calcificarea valvulară.

Calcificarea valvulară se referă la o afecţiune cu prezenţă de ecouri strălucitoare de peste 1 mm pe una sau mai multe cuspe ale valvei aortice, ale orificiului mitral sau a valvei mitrale.

Calcificarea inelară mitrală este întâlnită într-un procent de 36% iar calcifierea valvei aortice se găseşte la 28% dintre pacienţii dializaţi .

Calcificarea valvelor în BCR este frecvent asociată cu depunerea de calciu în miocard, aortă şi arterele mari şi medii incluzând artrele coronare.

Calcificarea valvulară poate duce, la disfuncţia valvelor cardiace, native, cât şi a valvelor bioprotetice. În valve, calcificarea cuspelor poate modifica proprietăţile mecanice ale ţesutului şi poate duce la stenoză. Calcificarea valvelor este asociată în mod obişnuit cu îmbătrânirea şi este cea mai frecventă patologie observată la nivelul valvelor native.

Valvele native bolnave sunt adesea înlocuite chirurgical cu valve mecanice sau bioprotetice. Valvele bioprotetice au proprietăţi hemodinamice excelente şi nu necesită

administrarea îndelungată de anticoagulante. Cu toate acestea, valvele bioprotetice prezintă o predispoziție crescută la calcificare și pot necesita înlocuire după 5-10 ani. De fapt, calcificarea prin contribuția sa la deteriorarea țesuturilor este modul principal de eșec al valvelor bioprotetice.

Calcificarea valvelor native și bioprotetice afectează funcţia cardiacă datorită incapacității valvelor de a regla corect debitul.

Calcificarea valvelor este însă, asociată cu un risc cardiovascular crescut și mortalitate ridicată, chiar dacă pacientul este asimptomatic.

Pentru pacienții cu BCR mecanismele implicate în fiziopatologia calcificărilor valvulare sunt similare cu cele în care funcția renală este normală, dar BCR este asociată cu o dereglare a metabolismului osos, care poate induce un fenotip pro-calcifiant în vasele și valvele cardiace.

STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR ÎN DOMENIU.

- Calcificarea vasculară din BCR este mai degrabă un marker și un factor de prognostic, decât unul etiologic pentru modificările arteriale din BCR.
- Astfel, este de așteptat ca rezultatele terapeutice maxime să se obțină prin prevenirea leziunilor arteriale prin corectarea factorilor tradiționali și netradiționali de promovare a aterogenezei, inclusiv hiperfosfatemia și tulburările mineral osoase .

PARTEA SPECIALĂ

PACIENŢI SI METODE

Scop

- Evaluarea calcificărilor vasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi în program de hemodializă cronică ambulatorie și corelarea datelor obținute cu factorii de risc convenționali și specifici precum și impactul pe care calcificările vasculare îl au asupra disfuncției aparatului cardiovascular cu implicații asupra morbidității și mortalității.

Objectiv principal

- Stabilirea metodelor de evidențiere în ambulator a calcificărilor vasculare în corelație cu semnificația lor clinică si prognostică.

Obiective secundare

- Evaluarea utilităţii evidenţierii şi cuantificări calcificărilor vasculare prin ecocardiografie Doppler, ecografie carotidiană, şi prin determinarea rezistenţei arteriale.
- Corelarea şi stabilirea factorilor de influenţare pozitivă şi negativă a prezenţei calcificărilor vasculare cu principalii parametrii biologici monitorizaţi la pacienţii dializaţi.
- Stabilirea corelaţiilor dintre calcificările vasculare şi factorii de risc cardiovascular tradiţionali şi netradiţionali la pacienţii dializaţi.
- Stabilirea corelaţiilor dintre factorii de risc cardiovascular amintiţi anterior, prezenţa calcificărilor vasculare şi alte variabile ale lotului de pacienţi dializaţi (durata terapiei, medicaţie specifică).

Metodă:

- Pacienţii incluşi în studiu sunt pacienţi adulţi (>18ani) cu BCR terminală (Cl cr<15ml/min) care efectuează hemodializă regulată ambulatorie de trei ori /săptămână timp de minim 3 luni de la iniţiere.
- Prezentul studiu este unul prospectiv (2 ani), observaţional, longitudinal pe baza datelor anamnestice şi biologice centralizate, a ECG-ului, a ecografiei cardiace şi carotidiene, a determinării rezistenţei arteriale la pacienţii cu boală cronică de rinichi dializaţi ambulator la nivelul judeţului Arad. Perioada medie de urmărire a fost de 48,5 ± 19,0 (SD) luni. Au fost utilizate, date paraclinice şi paramerii monitorizaţi pe parcursul a 5 ani retrospectiv, având ca sursă protocoalele de dializă şi biletele de ieşire din spital.

Structura lotului .

Lotul pacienţilor incluşi în studiu (n=203) a fost format din 74 de femei şi 129 de bărbaţi, având vârsta cuprinsă între 20 şi 84 ani, vârsta medie de 61,7 ± 7,07 ani, iar durata medie de tratament prin dializă de 68± 62.22 luni (5,66 ani).

Criterii de includere

Pacienţii incluşi în studiu sunt pacienţi adulţi (>18ani) cu BCR terminală (Cl cr<15ml/min) ce efectuează hemodializă regulată ambulatorie de 3 ori/săptămână timp de minim 3 luni de la iniţiere..

Criterii de excludere

Pacienţii au fost excluşi dacă la iniţierea studiului au avut:

- Diagnostic neoplazic certificat prin biopsie.
- Hipertensiune pulmonară definită clinic şi documentată ecografic sau prin angio CT.
- Angină instabilă gravă sau infarct recent < 1lună.
- Anemie gravă Hb<5 la includere şi/sau infecţie severă.

Principalele etiologii care au determinat apariţia BCR la pacienţii studiaţi este prezentată în Tabelul nr.II. Se observă predominanţa etiologiei glomerulare urmate de cea secundară diabetului zaharat şi a hipertensiunii ateriale, polichistoză renală şi afecţiunile tubulo-interstiţiale.

Tabelul nr. II: Etiologia BCR în lotul studiat.

ETIOLOGIA BCR	Pacienţi	Procente
Glomerulonefrită primitivă	62	30,38
Glomerulonefrite secundare	4	1,96
Nefropatie diabetic	45	22,05
Nefroangioscleroză	26	12,74
Nefrită tubulo-interstiţială	16	7,84
Polichistoza renală	25	12,25
Nefropatie obstructive	6	2,94
Etiologie neprecizată	19	9,31

Parametrii clinici şi paraclinici.

Tabelul nr.III: Parametrii clinici şi paraclinici ai pacienţilor.

Parametru	**MEDIE**	Observaţii
Vârsta (ani)	61	Min 20 max 84
Sex	74F/129M	
Durata de tratament HD (luni)	68,18	5,66 ani
Înălţime (cm)	168,8±9,48	
Greutate (kg)	82,5±10,5	
BMI	32±2	
TA sistolică	141±21	
TA diastolică	74±11	
DZ	48	
HTA	172	
Fumatul	88	28+/60-
Antecedente Infarct/Stent	33/15	
Istoric angină pectorală	+17	
Antecedente AVC	23	
Antecedente/arteriopatie	22	
Istoric IC congestive	48	
Dislipidemie	105	
PCR	12,53±0,51	
Albumina	4,04±0,08	
Hb	11.02±1,66	
Feritina	572±253	
Ca	8,81±0,48	
PO4	5,16±1,16	
CaxPO4	45,51±10,73	
iPTH	497±407	
Vit. D	23,48±12,43	
Bicarbonat	19,75±2,11	

Tabel.Nr IV :Evoluţia parametrilor biologici.

Parametru	An 1	An2	An3	An4	An5	An6	An7	An8	Medie
PCR mg/dl									5,25±0,51
Albumina mg/dl	4,07	4,01	3,80	3,95	4,20	4,28	4,02	4,12	4,04±0,08
Alb<3,5	4	7	12	9	3	5	13	7	
Hb mg/dl	11,45	11,20	11,32	11,27	11,24	11,07	10,97	10,81	11.02±1,6
Hb<10	9	8	12	19	26	28	43	29	
Hb>12	20	15	24	27	43	30	40	19	
Feritina	523,8	575,6	626,9	630,4	770,47	605,3	518,8	465,8	572±253
Feritina<300	13	7	10	12	18	23	46	45	
Ca mg/dl	8,74	8,42	8,77	9,21	9,11	8,80	8,70	8,76	8,81±0,48
NrCa>10mg/dl	4	2	3	13	12	5	4	9	
Nr Ca< 8mg/dl	7	18	11	5	9	20	21	19	
PO4 mg/dl	4,83	4,43	4,67	5,21	5,24	5,26	5,38	5,41	5,16±1,16
Nr PO4> 5,5	19	23	27	49	61	77	88	63	
CaxPO4	43,73	37,39	41,38	47,61	47,35	46,06	46,86	47,68	45,5±10,7
Nr CaxPO4>55	15	7	11	37	36	50	53	44	
iPTH mg/dl	589,1	599,7	436.1	474,1	509,05	565,37	513,81	634,18	497±407
iPTH<300	27	41	65	70	75	92	98	41	
iPTH 300-800	23	22	25	36	44	63	62	50	
iPTH>800	20	29	20	22	32	43	41	34	
Bicarbonat	-	20,64	17,94	19,62	20,11	20,39	19,89	19,51	19,7±2,11
Bic>20		54	24	32	36	82	79	76	
Bic<19		38	88	78	52	43	64	74	

Rezultatele ecocardiografice.

Afectarea valvulară.

Tabelul nr.V: Rezultatele Ecocardiografiei.

	AORTA	VALVA AORTICĂ	VALVA MITRALĂ	Ventricul Sting
Calcificare	27	20	21	0
Calcificare+regurgitare gradul 1	0	4	2	0
Calcificare+regurgitare gradul 2	0	9	15	0
Calcificare+regurgitare gradul 3	0	3	5	0
Calcificare+fibroză	1	51	45	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 1	0	6	4	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 2	0	31	27	0
Calcificare+fibroză+regurgitare 3	0	12	8	0
Calcificări miocardice	0	0	0	32
Total calcificări	**27**	**136**	**127**	**32**
Fibroză	4	15	17	0
Fibroză+regurgitare gradul 2	0	0	4	0
Regurgitare gradul 1	0	1	3	0
Regurgitare gradul 2	0	3	5	0
Regurgitare gradul 3	0	1	1	0
Placă aterom	103	0	0	0
Hipotonie septală	0	0	0	42
Ventricol stâng globulos	0	0	0	13
Anevrism apical	0	0	0	1
NORMAL	0	40	35	0
TOTAL	134	196	192	89

Distribuţia calcificărilor valvulare în funcţie de localizare.

Tabelul nr VI : Distribuţia calcificărilor valvulare în funcţie de localizare.

Număr pacienţi	Valva mitrală	Valva aortică	Aorta toracică	Procent
22	+	+	+	10,78%
89	+	+	-	43,61%
2	+	-	+	0,98%
19	+	-	-	9,31%
2	-	+	+	0,98%
24	-	+	-	11,76
1	-	-	+	0,49%
44	-	-	-	21,56%

Un număr de 44 pacienţi (21,56%) au prezentat calcificări într-o singură locaţie, 94 pacienţi (46,06%) au prezentat simultan calcificări în două locaţii, iar 22 (10,47%) au prezentat calcificări simultane la aortă, valva aortică şi valva mitrală. Un număr de 44 de pacienţi (21,56%) nu au prezentat calcificări în aceste locaţii.

Tabelul .nr.VII:Parametrii geometriei ventriculare.

Parametri	Valori înregistrate	Valor normale
Diam telediastolic (mm)	53,26 ± 12,02.4	35-60
Diam telesistolic (mm)	33,5.2 ± 9,19	23-45
Perete posterior (mm) Sept interventricular (mm)	12,5 ± 2,12 13,51±2,12	<12 <12
Masa ventricul stâng (g)	374,.71 ± 112.21	145-175
MVS<300 (nr pacienţi)	43	
MVS 300-500 (nr pacienţi) MVS>500 (nr pacienţi)	137 24	
Fracţie ejecţie FE (%) FE<35 FE>35<50	57,57 ± 4,94 7 48	>50

În lotul studiat, atât grosimea medie a peretelui posterior (12,5 mm) cât şi cea a septului interventricular (13,51mm) a fost crescută faţă de normal. Hipertrofia pereţilor venticolului stâng generează disfuncţie diastolică prin lipsă de complianţă. Hipertorfia ventriculară stângă compensatorie reuşeşte să menţină temporar funcţia cardiacă normală, la pacienţii investigaţi media fracţiei de ejecţie a fost de 57,57%. Un număr de 148 de pacienţi (72,81%) au funcţie sistolică păstrată.

În fazele avansate apare dilatarea şi hipertrofia excentrică. Această fază este caracterizată prin scăderea contractilităţii, dilataţia ventricolului stâng, creşterea anormală a wallstress-ului sistolic, declinul FE şi scăderea debitului cardiac. În lotul nostru un număr de 55 de pacienţi (26,90%) prezintă insuficienţă ventriculară stângă (FE<50%). Dintre aceştia un număr de 7 (3,43%) pacienţi au FE<35% şi prezintă elemente clinice de insuficienţă cardiacă congestivă cu debit mic.
În lotul actual HVS a fost întâlnit la 161 de pacienţi (78,89%) dintre aceştia 24 (11,76%) au prezentat MVS> 500.

Rezultatele ecografiei carotidiene.

Determinarea IMT-lui.

Tabelul nr. VIII – Rezultatele determinărilor IMT la grupul studiat.

Valoare IMT	Carotida comună dreaptă	Carotida comună stinga
IMT mediu (mm)	0,733±0,13	0,76±0,15
IMT>=0,9 (mm)	36	53
IMT>=0,9(mm) bilateral	10	

Un IMT carotidian crescut a fost documentat la 89 dintre pacienţi 10 dintre aceştia prezentând un IMT crescut bilateral.

Număr şi localizarea plăcilor şi calcificărilor carotidiene.

Tabelul nr.IX:- Numărul de plăci/calcificări, în teritoriul carotidian drept, respectiv stâng.

Numar plăci/calcificări	Nr pacienti plăci dreapta	Nr pacienti placi stânga	Nr pacienti calcificari dreapta	Nr pacienti calcificări stânga
1	38	36	44	44
2	59	68	46	54
3	53	48	48	42
4	25	24	31	28
5	14	16	15	19
6	6	5	15	12
7	4	2	1	1
8	2	1	0	0

În lotul studiat calcificarea vasculară carotidiană a fost găsită la 175 (86,20 %) din pacienţii (203), comparativ cu 28 (13,79%) de pacienţi fără nici o calcificare la nivelul carotidelor.

Tabelul nr.X Localizarea plăcilor/calcificărilor în teritoriul vascular carotidian.

	NUMĂR PLACI		NUMĂR CALCIFICĂRI	
LOCALIZARE	DR	STG	DR	STG
Carotida comuna posterior	14	10	58	67
Carotida comuna anterior	2	6	30	23
Bifurcatie posterior	23	25	128	97
Bifurcatie anterior	4	10	67	59
Carotida interna posterior	10	5	57	64
Carotida interna anterior	6	3	17	29
Carotida externa posterior	4	0	19	11
Carotida externa anterior	1	0	3	3
TOTAL	64	59	379	353

Se observă că majoritatea calcificărilor au fost localizate la nivelul bifurcaţiei carotidei pe peretele posterior 128 (62,67%) în dreapta şi 97 (47,53%) în stânga. La nivelul peretelui anterior în dreptul bifurcaţiei carotidelor au fost înregistrate un număr de 67 (32,83%) de calcificări în dreapta şi 59 (28,91%) de calcificări în stânga. Doar 27 de pacienţi (13,23%) au prezentat calcificări unice restul prezentând calcificări multiple. Un număr de 43 (21,07%) de pacienţi au prezentat mai mult de 3 calcificări pe fiecare parte.

Tabelul nr.XI Repartiţia calcificărilor carotidiene şi consecinţele hemodinamice.

	CAROTIDA DREAPTĂ			CAROTIDA STÂNGĂ		
STENOZĂ %	Carotida comună	Bifurcaţie	Carotida internă	Carotida comună	Bifurcaţie	Carotida internă
10	3	0	0	1	0	0
15	1	0	0	0	0	0
20	6	0	0	6	2	0
25	3	1	0	0	1	0
30	6	1	0	5	3	1
33	2	0	0	0	0	0
35	1	0	0	1	0	0
40	7	1	0	3	0	0
45	3	0	0	2	0	0
50	6	2	2	7	3	2
55	0	0	0	1	0	0
60	2	0	1	4	2	0
62	1	0	0	0	0	0
70	2	0	0	2	0	2
71	0	1	0	0	0	0
74	0	0	0	1	0	0
75	0	1	0	2	0	0
85	1	0	0	0	0	0
TOTAL	44	7	3	35	11	5

Un număr de 105 plăci carotidiene au determinat stenoze ale diamentrului vasului în proporţii diferite după cum este exemplificat în tabelul nr.XII. Dintre acestea 54 (26,46%) au fost localizate pe carotida dreaptă iar 51(24,99) pe carotida stângă. Doar 33 (16,17%) de calcificări au constituit stenoze semnificative hemodinamic > 50%, 19 (9,31%) pe partea dreaptă şi 14 (6,86%) pe partea stângă. Aceşti pacienţi prezintă risc crescut de accidente vasculare cerebrale fiind îndrumaţi la neurologie pentru evaluare.. Cinci persoane (2,45%) au avut stenoză de 50-69% şi au urmat un tratament de prevenţie medicală cardiovasculară şi reexaminarea stenozei carotidiene la trei luni. Patru persoane aveau o stenoză de 70-85% a carotidei (una dintre acestea avea, de asemenea, o stenoză contralaterală de 50-69%).

Rezultatele evaluării rigidităţii arteriale.

Tabelul nr.XII Principalii parametrii înregistraţi cu arteriograful.

Parametrul	MEDIE
Debit cardiac	5,17±0,87
>5	113
4-5	74
<4	16
Rezistenţa vasculară totală	1,26±0,07
Indexul cardiac	2,78 ±0,61
Înălţime (cm)	168,8±9,48
Greutate (kg)	82,5±10,5
BMI	32±2
Suprafaţa corporală	1,89±0,27
TA sistolică	141±21
TA diastolică	74±11
Presiunea de augmentare	12,71±11,98
RM	63,28±10,34
AI	27,42±14,56
PWV	9,12±1,95
>9	105
7-9	70
<7	28
Tensiunea arterială centrală (Ao)	128,4±18,74
Vârsta arterială calculată	
Normal	81
Intermediar	10
Îmbătrânit	112

Observăm că peste jumătate din pacienţii din lotul studiat 113 (55,37%) au un debit cardiac de peste 5 l/minut. Acest lucru poate fi explicat prin efectul pe care îl are fistula arteriovenoasă asupra întoarcerii venoase, respectiv asupra umplerii ventricolului stâng. De asemenea observăm că la 104 (50,96%) pacienţi s-a înregistrat un PWV mai mare de 9 m/s ceea ce corespunde cu o rezistenţă arterială crescută. Conform diagramelor elaborate de soft-ul aparatului 112 (54,88%) pacienţi au o vârstă arteriala îmbătrânită. Cu vârsta şi sub influenţa a mai multor factori (HTA, DZ, BCR), pereţii arterelor mari sunt supuşi la stres-uri extreme ce determină remodelarea şi afectarea elasticităţii rezultând artere rigide.

Schematizarea principalelor rezultate obţinute în evaluarea calcificărilor vasculare.

Tabelul nr.XIII Centralizarea rezultatelor obţinute prin investigaţii.

Pacienţi	Aortă	V-Aortă	V-Mitrală	Carotidă	PWV	%
17	+	+	+	+	+	8.33
5	+	+	+	+	0	2.45
24	0	+	+	0	0	11.76
54	0	+	+	+	+	26.46
2	+	+	0	+	0	0.98
1	+	0	+	+	0	0.49
1	+	0	0	+	+	0.49
3	0	+	+	0	+	1.47
8	0	+	0	+	+	3.92
5	0	0	+	+	+	2.45
11	0	+	0	+	0	5.39
1	0	+	0	0	+	0.49
9	0	0	+	+	0	4.41
18	0	0	+	+	0	8.82
7	0	+	+	0	0	4.41
1	+	+	0	0	0	0,49
1	+	0	+	0	0	0,49
1	+	0	0	0	0	0,49
3	0	+	0	0	0	1.47
5	0	0	+	0	0	2.45
1	0	0	0	0	+	0.49
19	0	0	0	+	0	9.31
6	0	0	0	0	0	2.94

Majoritatea pacienţilor 54 (26%) au prezentat modificări simultane la nivelul valvelor mitrale şi aortice, arterelor carotide şi modificări ale PWV. Doar 17 pacienţi (8,33%) au avut suplimentar şi calcificare la nivelul aortei toracice, fiind astfel pacienţii care aveau modificări calcifiante la toate nivelurile. În ordine descrescătoare a frecvenţei am întâlnit calcificări la un număr de 24 de pacienţi (11,75%) exclusiv la nivelul valvelor (simultan aorta şi mitrala) urmate de calcificarea simultană întâlnită la valva aortică şi carotidă la 18 pacienţi (8,82%).

CORELATII

- Numărul de calcificări cardiace nu sunt corelate cu vârsta.
- Se evidenţiază dependenţa a IMT-ului carotidian de vârstă observându-se o corelaţie directă .
- Evoluţia numărului total de calcificări carotidiene şi cardiace în funcţie de vechimea diabetului zaharat : calcificările cu valori mari apar după 10 ani de evoluţie a diabetului,

marea majoritate fiind între 10 şi 30 de ani de evoluţie. De asemenea se poate concluziona că durata evoluţiei diabetului nu influenţează în mod direct creşterea numărului de calcificări.

- Numărul calcificărilor cardiace se corelează cu durata istoricului de hipertensiune, indiferent dacă la momentul examinării pacientul mai era sau nu hipertensiv.
- Observăm o coagulare a numărului de pacienţi pe segmentul de durată a HTA de până la 20 de ani, restul pacienţilor oferind valori neglijabile.
- Se observă un nivel de similitudine aproape de reproductibilitate între evoluţia numărului total de plăci şi a numărului total de calcificări carotidiene în funcţie de PWV.
- Există o corelaţie pozitivă între diferitele variante de IMT şi PWV.
- Evoluţia PWV denotă corelare medie spre ridicată cu media IMT. În ciuda prevalenţei foarte scăzute a pacienţilor cu IMT anormal, PWV a fost corelat cu IMT carotidian şi a fost mai mare în rândul celor cu un complex intimă-medie mai gros.
- Se remarcă o dependenţă pozitivă ridicată a numărului de calcificări în funcţie de numărul total de plăci.
- Observăm o corelaţie negativă a numărului total de plăci carotidiene cu valoarea fracţiei de ejecţie. De asemenea se înregistrează o corelaţie pozitivă semnificativă între modificările peretelui carotidian cu gradul de regurgitare la nivelul valvelor cardiace.
- Calcificările carotidiene se corelează
  - Pozitiv doar cu calcificările şi regurgitările valvulare, ceea ce denotă acelaşi proces patogenic
  - Negativ cu fibrozele valvulare şi masa ventricolului stâng.
- Modificările valvulare respectiv fibroza, calcificarea şi regurgitarea se corelează foarte bine între ele, cea mai mare corelaţie existând pentru regurgitare şi calcificare. Toate cele trei modificări patologice valvulare se corelează pozitiv cu rigiditatea arterială (PWV) cu preponderenţă pentru calcificările valvulare. Se observă o corelaţie pozitivă între calcificările cardiace şi media calciului înregistrată pe 7 ani. Această corelaţie nu se întâlneşte însă şi pentru fibroză şi regurgitare.
- Există corelaţii negative între prezenţa modificărilor valvulare (calcificare, regurgitare, fibroză) şi media fosforului şi a produsului fosfocalcic, preponderent în ceea ce priveşte calcificările valvulare
- Se observă o corelaţie negativă între grosimea peretelui posterior , a masei ventricolului stâng şi fracţia de ejecţie. Observăm că MVS se corelează foarte bine cu PP, şi cu FE.
- Corelaţia dintre calcificarea aortei, a valvei mitrale şi aortice, precum şi a calcificărilor endomiocardice cu parametrii biologici cum ar fi inflamaţia PCR>5mg%. Se poate observa o corelaţie pozitivă pentru calcificarea valvei mitrale şi negativă în ceea ce priveşte calcificările endomiocardice. Există o corelaţie semnificativă între prezenţa calcificărilor cardiace şi media calcemiei înregistrate în ultimii 7 ani cu preponderenţă din nou pentru calcificările valvei mitrale.
- Se observă pe de o parte că există o corelaţie pozitivă semnificativă între durata administrării de Paricalcitol (Zemplar) şi Sevelamer (Renagel) pentru media calcemiei iar pe de altă parte una negativă între durata administrării de One-Alpha şi alfa D3 (Rocaltrol) şi media fosfaţilor.
- Se obsevă o corelare negativă între durata administrării şi valorile PWV în special pentru Renagel şi una pozitivă pentru alfa D3 (Rocaltrol).

- Numărul total al calcificărilor cardiace precum şi cel al calcificărilor carotidiene se corelează slab negativ cu durata administrării a oricărui tip de medicaţie chelatoare.
- Rata deceselor de orice cauză se corelează negativ cu durata de administrare a medicaţiei chelatoare mai puţin pentru Rocaltrol (Viţamina D activă) pentru care există o corelaţie uşor pozitivă.
- În studiul de faţă, prezenţa calcificărilor vasculare indiferent de locaţie a fost evidenţiată (în analiza univariate) ca un factor de risc semnificativ pentru mortalitatea general. Proporţia de decese de cauză cardiovasculară (23) faţă de toate decesele (44) a fost de 52,27%.-
- Principala cauză de deces a fost cea cardiacă 23% dar la aceasta se adaugă un procent de 20% prin moarte subită şi de 9% rezultat al deceselor prin accidente vasculare , rezultând un procent total de 52,27% al deceselor de cauză cardiovasculară. Septicemia cu 20% şi neoplaziile cu 14% reprezintă următoarele cauze de deces.

Discuţii

- Nu există o idee clară asupra incidenţei calcificărilor vasculare atât ale intimei (aterosclerotice), cât şi ale mediei vasculare la pacienţii ce efectuează dializă, întrucât acestea au fost evaluate separat în diverse localizări
- Prevalenţa înregistrării calcificărilor vasculare diferă şi în funcţie de metoda de identificare putând fi utilizate ecocardiografia, ecografia vasculară, radiografia standard laterală abdominală şi toracică posteroanterioară şi computertomografia.
- La pacienţii dializaţi, prevalenţa calcificărilor aortei abdominale este descrisă ca fiind între 70,6% şi 81% a celei toracice, aorta ascendentă între 40,7% şi 58% , a calcificărilor carotidei de71,4% Calcificările valvulare au fost apreciate ca având o incidenţă între 28% si 55% pentru valva aortică şi de 56% pentru valva mitrală.
- În lotul nostru (n=203) în care s-a folosit ca metodă de detectare a calcificărilor vasculare ecografia, calcificările vasculare au fost evidenţiate la 196 de pacienţi (96%).
- Calcificările mitrale şi aortice au fost mai frecvente la pacienţii uremici (55% la uremici hipertensivi, 33% la uremici normotensivi, 16 şi 25% la non-uremici) .
- Pacienţii cu calcificarea valvei mitrale (MAC) au fost raportaţi că au avut o rigiditate vasculară crescută.
- Influenţa calcificărilor este independentă de rolul îmbătrânirii şi al tensiunii arteriale. Densitatea calcificărilor arteriale creşte odată cu vârsta şi durata hemodializei.
- Calcificările valvulare aortice şi mitrale sunt frecvent asociate cu factori de risc aterosclerotici fiind acceptate în majoritate ca parte a unui proces aterosclerotic generalizat.
- La pacienţii dializaţi, atât PWV, cât şi IMT sunt crescute comparativ cu populaţia generală. S-a demonstrat că creşterea PWV este asociată cu ateroscleroza carotidei şi disfuncţia diastolică a ventricolului stâng la pacienţii hemodializaţi.
- În lotul nostru PWV a fost corelat cu IMT carotidian şi a fost mai mare în rândul celor cu un complex intimă-medie mai gros. Calcificările valvulare s-au corelelat pozitiv cu rigiditatea arterială (PWV).

- Am înregistrat o corelaţie semnificativă între prezenţa calcificărilor cardiace şi media calcemiei înregistrate în ultimii 7 ani cu preponderenţă din nou pentru calcificările valvei mitrale. Acest lucru certifică datele din literatură care evidenţiază că frecvent calcificarea valvei mitrale are un mecanism inflamator şi se datorează impregnării calcice, pe când calcificarea aortei şi a valvei aortice se realizează preponderant prin mecanisme aterogenetice.
- Calcificarea valvei aortice duce mai frecvent la stenoza aortică, în timp ce calcificarea valvei mitrale poate duce la regurgitare mitrală.
- Este documentat în literatură că valoarea iPTH este asociată cu creşterea IMTC-ului carotidian şi cu creşterea PWV la pacienţii cu hiperparatiroidism primar şi secundar. În acest studiu, iPTH a fost corelat cu IMTC şi PWV, ceea ce indică faptul că creşterile PTH sunt asociate cu îngroşarea şi calcificarea arterială la vasele de dimensiuni mari.
- În studiul nostru s-a observat o corelare pozitivă a calcificărilor valvulare cu nivelul iPTH, ale PCR>5 şi ale hipoalbuminei, ceea ce denotă contribuţia mecanismelor inflamatorii. Progresia calcificării valvelor aortice a fost raportată ca fiind puternic corelate cu PCR şi în alte studii.
- Calcifierea mediei arteriale este un marker de prognostic negativ puternic al mortalităţii de cauză cardiovasculară la pacienţii cu hemodializă, independent de factorii aterogeni clasici, care acţionează în principal prin rigiditatea arterială crescută.
- Rigiditatea arterială crescută, la rândul său, a fost asociată cu o mai mare mortalitate de cauză cardiovasculară la pacienţii cu boală renală în stadiu final.
- Insensibilitatea PWV ca răspuns la scăderea tensiunii arteriale este, de asemenea, un predictor independent al mortalităţii la subiecţii dializaţi.
- Calcificarea valvulară aortică este un important predictor de mortalitate cardiovasculară la pacienţii cu BCR..
- Proporţia de decese de cauză cardiovasculară (23) faţă de toate decesele (44) a fost de 52,27%, similar cu cea raportată de majoritatea altor studii cu o proporţie variind între 46% la 64%.

Concluzii

- Studiul prezent a căutat să demonstreze utilitatea investigării în ambulator a calcificărilor vasculare la pacienţii dializaţi utilizând ecografia vasculară, ecocardiografia şi determinarea velocităţii undei pulsului. Toate investigaţiile au putut fi efectuate în ambulator fiind astfel accesibile pacienţilor dializaţi, şi necesitând schimbări minime în logistica procesului de dializă.
- Investigaţiile efectuate au evidenţiat ecografic prezenţa calcificărilor vasculare la un procent de 96,04% (196 pacienţi). Dintre aceştia 175 (85,75%) au prezentat calcificări valvulare , un număr de 29 pacienţi (14,21%) au prezentat calcificări vasculare aortice iar 150 pacienţi (73,5%) prezintă calcificări carotidiene. Doar şase pacienţi nu au prezentat calcificări evidenţiabile ecografic.
- Metoda indirectă de determinare a rigidităţii vasculare prin evaluarea velocităţii undei pulsului a adus un surplus de doar un pacient (0,49%). Ea este utilă însă din punctul de

vedere al specificităţii unui număr de 89 (43,61%) pacienţi care se corelează cu existenta calcificărilor vasculare detectate ecografic. Gradul de corelare între PWV şi calcificări este mai mic pentru calcificările arteriale la nivelul aortei şi carotidei -85 pacienţi (41,65%) şi mai mare pentru calcificările valvulare -88 pacienţi (45,12%).

- Pe baza datelor din literatură şi a corelaţiilor depistate între diverse localizări ale calcificărilor şi asociaţiilor dintre acestea se pot detaşa două tipuri majore de calcificări:
- Calcificări în a căror geneză predomină mecanismul aterogenetic şi care s-au evidenţiat la nivelul aortei ascendente, arterelor carotide şi valvei aortice 177 pacienţi (86,73%). De obicei calcificarea de la aceste nivele este la nivelul intimei şi s-a corelat în studiul nostru cu factori de risc aterogenetici tradiţionali precum vârsta, durata istoricului hipertensiv, diabetul zaharat, istoricul evenimentelor cardiovasculare. Gradul de asociere al acestui tip de calcificări cu PWV mărit a fost de 77 pacienţi (37,73%).
- Calcificări ale mediei arteriale ce se caracterizează printr-un mecanism inflamator şi dependent de tulburările metabolismului fosfo-calcic. Caracteristic sunt localizările de la nivelul valvei mitrale, calcificările endomiocardice, întâlnite la 149 de pacienţi (73%) şi care se asociază la 86 de pacienţi (42,14%) cu creşterea PWV. Secundar acestor calcificări apar modificări la nivelul ventricolului stâng cu creşterea masei ventricolului stâng şi scăderea fracţiei de ejecţie. Aceste calcificări sunt frecvent asociate cu creşterea calcemiei şi a duratei creşterii acesteia peste 9,5mg/dl , creşterea produsului fosfocalcic peste 45, valori crescute ale IPTH> 300pg/ml, scăderea albuminelor serice sub 3,5g/dl şi PCR >5mg/dl.
- Ecocardiografia în afara rolului de evidenţiere a calcificărilor vasculare are şi o utilitate în aprecierea efectelor calcificărilor asupra structurii (hipertrofia şi dilataţia ventriculară stângă,) precum şi a funcţiei (insuficienţă ventriculară stângă sistolică şi diastolică.) Evidenţierea efectelor structurale şi funcţionale este importantă în aprecierea şi explicarea riscului cardiovascular.
- Determinarea rigidităţii arteriale oferă o imagine indirectă asupra calcificărior vasculare prin prisma efectului pe care acestea o au asupra circulaţiei sistemice şi în consecinţă asupra cordului. Corelarea ecografiei cu determinarea rigidităţii arteriale evidenţiază mai fidel din punct de vedere funcţional modificările sistemului cardiovascular fiind un factor util în determinarea riscului.
- Studiul prezent nu a putut demonstra o legatură directă între numărul de calcificări, anumite localizări, numărul şi severitatea lor, şi nivelul şi durata de acţiune a factorilor de risc convenţionali sau neconvenţionali. Importanţa evidenţierii lor constă însă şi în posibilitatea de a influenţa mecanismele fiziopatogenice care duc la formarea lor.
- Evidenţierea calcificărilor vasculare şi intuirea mecanismelor fiziopatologice ce contribuie la apariţia lor pot constitui factori de influenţare a conduitei terapeutice aplicate pacienţilor dializaţi.
- Atât chelatorii de fosfat care conţin calciu, cât şi terapia cu statină sunt asociate cu o creştere a calcificărilor vasculare, dar cu efecte divergente asupra riscului cardiovascular. Mai mult, presupunerea unei asocieri liniare simple între numărul şi mărimea calcificărilor vasculare şi riscul pentru evenimente clinice poate fi contestată.
- În concluzie, calcificarea vasculară la pacienţii dializaţi poate avea diferite locaţii anatomice şi histologice. Ea poate fi consecinţa unei game largi de procese biologice diferite, dar şi a intervenţiilor farmacologice. Uneori, procesul de bază generator al

calcificării (de exemplu ateroscleroza) este cel care prezintă riscul suplimentar, iar alteori acesta este reprezentat de calcifierea tisulară în sine cu mecanisme proprii.

- În evidenţierea calcificărilor vasculare în ambulator ecografia vasculară, ecocardiografia şi determinarea rezistenţei arteriale sunt metode fiabile cu specificitate şi sensibilitate ridicată care pun în evidenţă majoritatea calcificărilor vasculare cu rol în aprecierea riscului cardiovascular.

Contribuţia personală

- Studiul de faţă investighează un număr semnificativ statistic de pacienţi cu BCR în program de hemodializă pe toate cele trei linii de explorare –ecocardiografica (cord şi aortă toracică) ecografie carotidiană (IMT,plăci şi calcificări) şi prin detrerminarea rezistentei arteriale (PWV). Nu există la ora actuală în literatură studii semnificativ statistice cu astect de screening care să evidenţieze calcificările vasculare, ele fiind tratate independent pe tipuri de investigaţii şi separat pe segmente vasculare.
- Rezultatele obţinute şi corelaţiile efectuate dau o imagine de ansamblu asupra patologiei studiate oferind premize de influenţare terapeutică şi de apreciere a riscurilor.

BIBLIOGRAFIE

[1] "Stirbu **O**, Gadalean F, Pitea IV, Ciobanu G, Schiller A, Grosu I, Nes A, Bratescu R, Olariu N, Timar B, Tandrau MC C-reactive protein as a prognostic risk factor for loss of arteriovenous fistula patency in hemodialyzed patients - Journal of Vascular Surgery." [Online]. Available: https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(18)32562-X/fulltext..

[2] "ANEXA din 8 noiembrie 2010 privind recomandari de abordare a bolnavilor cu anomalii ale metabolismului mineral si osos asociate bolii cronice de rinichi - Anexa 4*)," 13-Sep-2019. [Online]. Available: http://www.monitoruljuridic.ro/act/anexa-din-8-noiembrie-2010-privind-recomandari-de-abordare-a-bolnavilor-cu-anomalii-ale-metabolismului-mineral-si-osos-asociate-bolii-cronice-de-rinichi-anexa-4-129064.html.

[3] "Ghid_HPTH_2005.pdf https://ro.scribd.com/document/391223119/Ghid-HPTH- 2005-pdf".

[4] pubmeddev and P. N. and G. CM, "A current understanding of vascular calcification in CKD. - PubMed- NCBI," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/ 25143458..

[5] "- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:2037e40. -Căutare Google," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.google.com / Nephrol+Dial +Transplant .+1998%3B13%3A2037e40.&oq=-%.

[6] S. Ribeiro *et al.*, "Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 13, no. 8, pp. 2037–2040, Aug. 1998.

[7] J. Butany *et al.*, "Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves.," *Can. J. Cardiol.*, vol. 21, no. 9, pp. 747–755, Jul. 2005.

[8] C. M. Otto *et al.*, "Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome," *Circulation*, vol. 95, no. 9, pp. 2262–2270, May 1997.
[9] Z. Wang, A. Jiang, F. Wei, and H. Chen, "Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, Jan. 2018.
[10] P. Raggi *et al.*, "All-cause Mortality in Hemodialysis Patients with Heart Valve Calcification," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 6, no. 8, p. 1990, Aug. 2011.
[11] M. Ketteler *et al.*, "Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters," *Kidney Int.*, vol. 92, no. 1, pp. 26–36, 2017.
[12] R. N. Moorthi and N. X. Chen, "Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease.," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 19, no. 2, pp. 213–216, 2008.
[13] "THE REGULATION OF VALVULAR AND VASCULAR SCLEROSIS BY OSTEOGENIC MORPHOGENS," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.go /pmc/articles/PMC3167074/..
[14] E. R. Mohler, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M. G. Keane, and F. S. Kaplan, "Bone formation and inflammation in cardiac valves," *Circulation*, vol. 103, no. 11, pp. 1522–1528, Mar. 2001.
[15] K. A. Hruska, S. Mathew, R. Lund, P. Qiu, and R. Pratt, "Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease," *Kidney Int.*, vol. 74, no. 2, p. 148, Jul. 2008.
[16] S. Jono, A. Shioi, Y. Ikari, and Y. Nishizawa, "Vascular calcification in chronic kidney disease," *J. Bone Miner. Metab.*, vol. 24, no. 2, pp. 176–181, 2006.
[17] J. M. Valdivielso, "Calcificación vascular: tipos y mecanismos," *Nefrología*, vol. 31, no. 2, pp. 142–147, Mar. 2011.
[18] A. L. Durham, M. Y. Speer, M. Scatena, C. M. Giachelli, and C. M. Shanahan, "Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness," *Cardiovasc. Res.*, vol. 114, no. 4, pp. 590–600, Mar. 2018.
[19] M. Cozzolino *et al.*, "The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification," *Toxins*, vol. 11, no. 4, p. 213, Apr. 2019.
[20] "Framingham Heart Study," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.framingham heartstudy.org /.
[21] S. E. Judd and V. Tangpricha, "Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 338, no. 1, pp. 40–44, Jul. 2009.
[22] "Deficiența de vitamină D și riscul bolilor cardiovasculare," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851242/.
[23] D. Proudfoot, J. N. Skepper, L. Hegyi, M. R. Bennett, C. M. Shanahan, and P. L. Weissberg, "Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies.," *Circ. Res.*, vol. 87, no. 11, pp. 1055–1062, 2000.
[24] "Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. - PubMed - NCBI," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/12631081.
[25] A. Shioi *et al.*, "Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages," *Circ. Res.*, vol. 91, no. 1, pp. 9–16, Jul. 2002.
[26] P. Ducy, R. Zhang, V. Geoffroy, A. L. Ridall, and G. Karsenty, "Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation," *Cell*, vol. 89, no. 5, pp. 747–754, May 1997.
[27] "Bone Morphogenetic Proteins in Vascular Calcification | Circulation Research." [Online]. Available:https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.RES.00000175571.53833.6c?url_ver =Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed..
[28] V. Shin, A. F. Zebboudj, and K. Boström, "Endothelial cells modulate osteogenesis in calcifying vascular cells," *J. Vasc. Res.*, vol. 41, no. 2, pp. 193–201, Apr. 2004.

[29] S. A. Millar, H. N. Patel, S. I. Anderson, T. J. England, and S. E. O'Sullivan, "Osteocalcin, Vascular Calcification, and Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis," in *Front. Endocrinol.*, 2017.
[30] "Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. - PubMed - NCBI," 13-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071528.
[31] M. S. Virk *et al.*, "Combined inhibition of the BMP pathway and the RANK-RANKL axis in a mixed lytic/blastic prostate cancer lesion," *Bone*, vol. 48, no. 3, pp. 578–587, Mar. 2011.
[32] K. L. Tyson, J. L. Reynolds, R. McNair, Q. Zhang, P. L. Weissberg, and C. M. Shanahan, "Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, no. 3, pp. 489–494, Mar. 2003.
[33] R. Westenfeld *et al.*, "Fetuin-A Protects against Atherosclerotic Calcification in CKD," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 20, no. 6, p. 1264, Jun. 2009.
[34] C. M. Giachelli and S. Steitz, "Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization," *Matrix Biol.*, vol. 19, no. 7, pp. 615–622, Dec. 2000.
[35] C. M. Giachelli, "Vascular Calcification Mechanisms," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, no. 12, pp. 2959–2964, Dec. 2004.
[36] K. Tyralla, "Cardiovascular changes in chronic renal failure "Postgraduate Medicine: Vol 130, No 5 content/3/6/1585.long.."
[37] S. Jono, A. Shioi, Y. Ikari, and Y. Nishizawa, "Vascular calcification in chronic kidney disease," *J. Bone Miner. Metab.*, vol. 24, no. 2, pp. 176–181, Mar. 2006.
[38] K. Terai *et al.*, "Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 156, no. 8, pp. 1267–1278, Apr. 2009.
[39] K. Amann and K. Tyralla, "Cardiovascular changes in chronic renal failure--pathogenesis and therapy," *Clin. Nephrol.*, vol. 58 Suppl 1, pp. S62-72, Jul. 2002.
[40] "Cardiovascular risk in chronic kidney disease: what is new in the pathogenesis and treatment?: Postgraduate Medicine: Vol 130, No 5." [Online]. Available: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2018.1481714?journalCode=ipgm20.
[41] S. M. Moe and N. X. Chen, "Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease," *Circ. Res.*, vol. 95, no. 6, pp. 560–567, Sep. 2004.
[42] S. Ejerblad, J. L. Ericsson, and I. Eriksson, "Arterial lesions of the radial artery in uraemic patients," *Acta Chir. Scand.*, vol. 145, no. 6, pp. 415–428, 1979.
[43] Burke Allen P., Kolodgie Frank D., Farb Andrew, Weber Deena, and Virmani Renu, "Morphological Predictors of Arterial Remodeling in Coronary Atherosclerosis," *Circulation*, vol. 105, no. 3, pp. 297–303, Jan. 2002.
[44] B. Coll *et al.*, "Large Artery Calcification on Dialysis Patients Is Located in the Intima and Related to Atherosclerosis," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 2, pp. 303–310, Feb. 2011.
[45] "Accelerated Atherosclerotic Calcification and Mönckeberg's Sclerosis: A Continuum of Advanced Vascular Pathology in Chronic Kidney Disease | American Society of Nephrology." [Online]. Available: https://cjasn.asnjournals.org/content/3/6/1585.long.
[46] Blacher Jacques, Guerin Alain P., Pannier Bruno, Marchais Sylvain J., and London Gérard M., "Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease," *Hypertension*, vol. 38, no. 4, pp. 938–942, Oct. 2001.
[47] M. F. Holick, "VITAMIN D STATUS: MEASUREMENT, INTERPRETATION AND CLINICAL APPLICATION," *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 73–78, Feb. 2009.
[48] "The Role of the Intraplaque Vitamin D System in Atherogenesis." [Online]. Available: https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2013/620504/. [Accessed: 25-Sep-2019].

[49] M. Medrano, E. Carrillo-Cruz, I. Montero, and J. A. Perez-Simon, "Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 9, Sep. 2018.
[50] M. Sadat-Ali, F. M. Al-Anii, H. A. Al-Turki, A. A. AlBadran, and S. M. AlShammari, "Maintenance Dose of Vitamin D: How Much Is Enough?," *J. Bone Metab.*, vol. 25, no. 3, pp. 161–164, Aug. 2018.
[51] J. A. Rumberger, "Coronary Artery Calcium Scanning Using Computed Tomography: Clinical Recommendations for Cardiac Risk Assessment and Treatment," *Semin. Ultrasound CT MRI*, vol. 29, no. 3, pp. 223–229, Jun. 2008.
[52] "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | European Heart Journal | Oxford Academic." [Online]. Available: https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952. [Accessed: 25-Sep-2019].
[53] "Coronary Artery Calcification and its Progression | JACC: Cardiovascular Imaging." [Online]. Available: http://imaging.onlinejacc.org/content/11/1/127..
[54] "THE VALUE OF THE C-REACTIVE PROTEIN DETERMINATION IN CORONARY ARTERY DISEASE* | Annals of Internal Medicine | American College of Physicians." [Online]. Available: https://annals.org/aim/article-abstract/676397/value-c-reactive-protein-determination-coronary-artery-disease?volume=46&issue=1&page=79.
[55] M. Dessì *et al.*, "Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids," *International Scholarly Research Notices*, 2013. [Online]. Available: https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/191823/. [Accessed: 25-Sep-2019].
[56] Y. Tintut, J. J. Hsu, and L. L. Demer, "Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 5, 2018.
[57] L. Demer and Y. Tintut, "The Roles of Lipid Oxidation Products and Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Signaling in Atherosclerotic Calcification," *Circ. Res.*, vol. 108, no. 12, pp. 1482–1493, Jun. 2011.
[58] "Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD | American Society of Nephrology." [Online]. Available: https://jasn.asnjournals.org/content/15/11/2857.long.
[59] D. Y. Lee *et al.*, "Effects of Low-density Lipoprotein Cholesterol on Coronary Artery Calcification Progression According to High-density Lipoprotein Cholesterol Levels," *Arch. Med. Res.*, vol. 48, no. 3, pp. 284–291, Apr. 2017.
[60] S. Choi *et al.*, "Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: Inter-relationships in hemodialysis patients," *PLOS ONE*, vol. 14, p. e0216415, May 2019.
[61] "Wang: Cardiac valve calcification as an important... - Google Academic," 22-Sep-2019. [Online]. Available: https://scholar.google.com/scholar_lookup ?title=Cardiac%20valve %20calcification %20as%20an%20important%20predictor%20for%20all-cause%20mortality%0 Nephrol&volume=14&pages=159-168.
[62] E. Neven, T. M. De Schutter, G. J. Behets, A. Gupta, and P. C. D'Haese, "Iron and vascular calcification. Is there a link?," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 26, no. 4, pp. 1137–1145, Apr. 2011.
[63] S. Kawada *et al.*, "Iron-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells through interleukin-24 (IL-24), with/without TNF-alpha," *Sci. Rep.*, vol. 8, Dec. 2018.
[64] "Ferritin Prevents Calcification and Osteoblastic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells | American Society of Nephrology." [Online]. Available: https://jasn.asnjournals.org /content /20/6/1254.long..
[65] D. G. Fryback and J. R. Thornbury, "The efficacy of diagnostic imaging," *Med. Decis. Mak. Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.*, vol. 11, no. 2, pp. 88–94, Jun. 1991.
[66] C. B. Fordyce and P. S. Douglas, "Outcomes-Based CV Imaging Research Endpoints and Trial Design: From Pixels to Patient Satisfaction," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 253–263, Mar. 2017.

[67] T. Adragao *et al.*, "A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 19, no. 6, pp. 1480–1488, Jun. 2004.
[68] L. I. Kauppila, J. F. Polak, L. A. Cupples, M. T. Hannan, D. P. Kiel, and P. W. F. Wilson, "New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study," *Atherosclerosis*, vol. 132, no. 2, pp. 245–250, Jul. 1997.
[69] S. Okuno *et al.*, "Presence of Abdominal Aortic Calcification Is Significantly Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 49, no. 3, pp. 417–425, Mar. 2007.
[70] M. Ketteler *et al.*, "Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters," *Kidney Int.*, vol. 92, no. 1, pp. 26–36, Jul. 2017.
[71] T. T.-Y. Chiou *et al.*, "Gelsolin and Progression of Aortic Arch Calcification in Chronic Hemodialysis Patients," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 13, no. 2, pp. 92–98, 2016.
[72] S. Disthabanchong and S. Boongird, "Role of different imaging modalities of vascular calcification in predicting outcomes in chronic kidney disease," *World J. Nephrol.*, vol. 6, no. 3, pp. 100–110, May 2017.
[73] L. I. Kauppila, J. F. Polak, L. A. Cupples, M. T. Hannan, D. P. Kiel, and P. W. F. Wilson, "New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study," *Atherosclerosis*, vol. 132, no. 2, pp. 245–250, Jul. 1997.
[74] D. H. Shin *et al.*, "Vascular calcification and cardiac function according to residual renal function in patients on hemodialysis with urination," *PLOS ONE*, vol. 12, no. 9, p. e0185296, Sep. 2017.
[75] M. Matsui *et al.*, "Heart Failure Associated with Metastatic Myocardial Calcification in a Hemodialysis Patient with Progressive Calcification of the Hand," *Cardiorenal Med.*, vol. 2, no. 4, pp. 251–255, 2012.
[76] A. Neroladaki, D. Botsikas, S. Boudabbous, C. D. Becker, and X. Montet, "Computed tomography of the chest with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination: preliminary observations," *Eur. Radiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 360–366, Feb. 2013.
[77] R. Peces, A. Pobes, M. Rodriguez, C. Simarro, G. Iglesias, and E. Simarro, "Left atrial calcification in a hemodialysis patient with cor triatriatum," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 35, no. 5, p. e27.1-e27.4, May 2000.
[78] J. Freeman, J. D. Dodd, C. A. Ridge, A. O'Neill, C. McCreery, and M. Quinn, "'Porcelain heart' cardiomyopathy secondary to hyperparathyroidism: Radiographic, echocardiographic, and cardiac CT appearances," *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.*, vol. 4, no. 6, pp. 402–404, Nov. 2010.
[79] P. O. Neves, J. Andrade, and H. Monção, "Coronary artery calcium score: current status," *Radiol. Bras.*, vol. 50, no. 3, pp. 182–189, 2017.
[80] "Guidelines and Clinical Documents | JACC: Journal of the American College of Cardiology." [Online]. Available: http://www.onlinejacc.org/guidelines.
[81] "Framingham Risk Score for Hard Coronary Heart Disease," *MDCalc*. [Online]. Available: https://www.mdcalc.com/framingham-risk-score-hard-coronary-heart-disease.
[82] K. Osawa, R. Nakanishi, and M. Budoff, "Coronary Artery Calcification; report from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis," *Glob. Heart*, vol. 11, no. 3, pp. 287–293, Sep. 2016.
[83] A. Sheikhzadeh and P. Ehlermann, "Atheromatous disease of the thoracicaorta and systemic embolism," *Z. Für Kardiologie*, vol. 93, no. 1, pp. 10–17, Jan. 2004.
[84] "Atherosclerotic Disease of the Aortic Arch as a Risk Factor for Recurrent Ischemic Stroke | NEJM." [Online]. Available: https://www.nejm.org/doi/13Dwww.ncbi.nlm.nih.gov.
[85] "Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease - International Journal of Cardiology." [Online]. Available: https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(09)00044-8/fulltext.

[86] I. Meissner *et al.*, "Atherosclerosis of the aorta: Risk factor, risk marker, or innocent bystander?: A prospective population-based transesophageal echocardiography study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 5, pp. 1018–1024, Sep. 2004.
[87] A. Y.-M. Wang *et al.*, "Cardiac Valvular Calcification as a Marker of Atherosclerosis and Arterial Calcification in End-stage Renal Disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 3, pp. 327–332, Feb. 2005.
[88] "Sensitivity And Specificity Of Two Dimensional Echocardiography In The Detection Of Valvular Calcification - CHEST." [Online]. Available: https://journal.chestnet.org /article/S0012-3692(15)36980-4/fulltext.
[89] A. L. Sverdlov, D. T. Ngo, M. J. Chapman, O. A. Ali, Y. Y. Chirkov, and J. D. Horowitz, "Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear," *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, vol. 1, no. 2, pp. 185–199, Jul. 2011.
[90] "Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. | Heart." [Online]. Available: https://heart.bmj.com/content/67/3/236.long..
[91] C. M. Otto, B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick, "Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly," *http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907153410302*, 21-Oct-2008. [Online]. Available: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199907153410302?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3 Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov.
[92] D. D'Souza, "Mitral annular calcification | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org," *Radiopaedia*. [Online]. Available: https://radiopaedia.org/articles/mitral-annular-calcification..
[93] "Mitral Annulus Calcification | JACC: Journal of the American College of Cardiology." [Online]. Available: http://www.onlinejacc.org/content/66/17/1934.
[94] J. W. Nance, G. M. Crane, M. K. Halushka, E. K. Fishman, and S. L. Zimmerman, "Myocardial calcifications: Pathophysiology, etiologies, differential diagnoses, and imaging findings," *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.*, vol. 9, no. 1, pp. 58–67, Jan. 2015.
[95] D. C. Kuzela, W. E. Huffer, J. D. Conger, S. D. Winter, and W. S. Hammond, "Soft tissue calcification in chronic dialysis patients.," *Am. J. Pathol.*, vol. 86, no. 2, pp. 403–424, Feb. 1977.
[96] J. S. Silberberg, P. E. Barre, S. S. Prichard, and A. D. Sniderman, "Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease," *Kidney Int.*, vol. 36, no. 2, pp. 286–290, Aug. 1989.
[97] P. S. Parfrey, R. N. Foley, J. D. Harnett, G. M. Kent, D. Murray, and P. E. Barre, "Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia," *Kidney Int.*, vol. 49, no. 5, pp. 1428–1434, May 1996.
[98] "Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight - ScienceDirect." [Online]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979290385Z?via%3Dihub.
[99] C. Zoccali *et al.*, "Prognostic Impact of the Indexation of Left Ventricular Mass in Patients Undergoing Dialysis," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 12, pp. 2768–2774, Dec. 2001.
[100] R. N. Foley, P. S. Parfrey, G. M. Kent, J. D. Harnett, D. C. Murray, and P. E. Barre, "Serial Change in Echocardiographic Parameters and Cardiac Failure in End-Stage Renal Disease," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 5, pp. 912–916, May 2000.
[101] Pauca Alfredo L., O'Rourke Michael F., and Kon Neal D., "Prospective Evaluation of a Method for Estimating Ascending Aortic Pressure From the Radial Artery Pressure Waveform," *Hypertension*, vol. 38, no. 4, pp. 932–937, Oct. 2001.
[102] S. H. Barberato and R. P. Filho, "Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients.," *Arq. Bras. Cardiol.*, vol. 88, no. 6, pp. 643–650, 2007.
[103] R. N. Foley, P. S. Parfrey, J. D. Harnett, G. M. Kent, D. C. Murray, and P. E. Barre, "The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy.," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 5, no. 12, pp. 2024–2031, 1995.

[104] C. Zoccali *et al.*, "Prognostic Value of Echocardiographic Indicators of Left Ventricular Systolic Function in Asymptomatic Dialysis Patients," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 15, pp. 1029–37, Apr. 2004.
[105] Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, and Gaasch W H, "Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy.," *Circulation*, vol. 83, no. 5, pp. 1676–1684, May 1991.
[106] "Effect of Preload Reduction by Hemodialysis on Myocardial Ultrasonic Characterization, Left Atrial Volume, and Doppler Tissue Imaging in Patients with End-stage Renal Disease - Journal of the American Society of Echocardiography." [Online]. Available: https://www.onlinejase.com /article/S0894-7317(06)00585-2/fulltext..
[107] Ommen S. R. *et al.*, "Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures," *Circulation*, vol. 102, no. 15, pp. 1788–1794, Oct. 2000.
[108] R. N. Foley *et al.*, "Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy," *Kidney Int.*, vol. 47, no. 1, pp. 186–192, Jan. 1995.
[109] "Effect of Frequent Nocturnal Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Mass and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial | Nephrology | JAMA | JAMA Network." [Online]. Available: https://jamanetwork.com/journals /jama/fullarticle/208864.
[110] P.-J. Touboul *et al.*, "Mannheim intima-media thickness consensus," *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 18, no. 4, pp. 346–349, 2004.
[111] "Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine - Journal of the American Society of Echocardiography." [Online]. Available:https://www.onlinejase.com /article/S0894-7317(07)00818-8/fulltext..
[112] "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. | Circulation." [Online]. Available: https://www.ahajournals.org /doi/abs/10.1161 /01.CIR.74.6.1399..
[113] G. Mancia *et al.*, "2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension," *J. Hypertens.*, vol. 31, no. 10, pp. 1925–1938, Oct. 2013.
[114] L. E. Chambless *et al.*, "Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 56, no. 9, pp. 880–890, Sep. 2003.
[115] Najjar Samer S., Scuteri Angelo, and Lakatta Edward G., "Arterial Aging," *Hypertension*, vol. 46, no. 3, pp. 454–462, Sep. 2005.
[116] P.-J. Touboul *et al.*, "Mannheim intima-media thickness consensus," *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 18, no. 4, pp. 346–349, 2004.
[117] Kanters Suzan D.J.M., Algra Ale, van Leeuwen Maarten S., and Banga Jan-Dirk, "Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements," *Stroke*, vol. 28, no. 3, pp. 665–671, Mar. 1997.
[118] "Carotid artery plaque composition — Relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 10, no. 1, pp. 23–30, Jul. 1995.
[119] "Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. | Radiology." [Online]. Available: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.208.3.9722841?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed..
[120] O. Joakimsen, K. H. Bonaa, E. Mathiesen, E. Stensland-Bugge, and E. Arnesen, "Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromsø Study.," *Stroke*, vol. 31, no. 8, pp. 1871–1876, 2000.

[121] "Carotid artery disease - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic." [Online]. Available: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/carotid-artery-disease/diagnosis-treatment/drc-20360527.
[122] "Carotid artery plaque composition — Relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 10, no. 1, pp. 23–30, Jul. 1995.
[123] B. Xu, C. Li, Y. Guo, K. Xu, Y. Yang, and J. Yu, "Current understanding of chronic total occlusion of the internal carotid artery," *Biomed. Rep.*, vol. 8, no. 2, pp. 117–125, Feb. 2018.
[124] A. Avolio *et al.*, "Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension Experts' Opinion and Review of the Data," *Hypertension*, vol. 54, pp. 375–83, Jul. 2009.
[125] Denardo Scott J., Nandyala Ramavathi, Freeman Gregory L., Pierce Gary L., and Nichols Wilmer W., "Pulse Wave Analysis of the Aortic Pressure Waveform in Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction," *Circ. Heart Fail.*, vol. 3, no. 1, pp. 149–156, Jan. 2010.
[126] J. Hashimoto, W. W. Nichols, M. F. O'Rourke, and Y. Imai, "Association Between Wasted Pressure Effort and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: Influence of Arterial Wave Reflection," *Am. J. Hypertens.*, vol. 21, no. 3, pp. 329–333, Mar. 2008.
[127] pubmeddev and W. W. al et, "Age dependency of central and peripheral systolic blood pressures: cross-sectional and longitudinal observations in European populations. - PubMed - NCBI." [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21736449. [Accessed: 22-Sep-2019].
[128] M. F. O'Rourke, J. V. Blazek, C. L. Morreels, and L. J. Krovetz, "Pressure Wave Transmission along the Human Aorta: >CHANGES WITH AGE AND IN ARTERIAL DEGENERATIVE DISEASE," *Circ. Res.*, vol. 23, no. 4, pp. 567–579, Oct. 1968.
[129] pubmeddev and D.-B. K. al et, "N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inf... - PubMed - NCBI." [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /22367427?dopt=Citation.
[130] R. Dias, A. A. Martins, R. Lima, and T. M. Mata, Eds., "Pulse Wave Propagation in Large Blood Vessels Based on Fluid- Solid Interactions Methods," in *Single and Two-Phase Flows on Chemical and Biomedical Engineering*, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, 2012, pp. 460–471.
[131] J. C. Bramwell and A. V. Hill, "The velocity of pulse wave in man," *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Contain. Pap. Biol. Character*, vol. 93, no. 652, pp. 298–306, 1922.
[132] J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier, S. J. Marchais, and G. M. London, "Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease," *Hypertension*, vol. 38, no. 4, pp. 938–942, 2001.
[133] Raggi Paolo, Bellasi Antonio, Ferramosca Emiliana, Block Geoffrey A., and Muntner Paul, "Pulse Wave Velocity Is Inversely Related to Vertebral Bone Density in Hemodialysis Patients," *Hypertension*, vol. 49, no. 6, pp. 1278–1284, Jun. 2007.
[134] S. S. DeLoach and R. R. Townsend, "Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 1, pp. 184–192, Jan. 2008.
[135] S. Loukogeorgakis, R. Dawson, N. Phillips, C. N. Martyn, and S. E. Greenwald, "Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method," *Physiol. Meas.*, vol. 23, no. 3, pp. 581–596, Aug. 2002.
[136] L. M. Prisant, L. M. Resnick, and S. M. Hollenberg, "Arterial elasticity among normotensive subjects and treated and untreated hypertensive subjects," *Blood Press. Monit.*, vol. 6, no. 5, pp. 233–237, Oct. 2001.
[137] T. J. Brinton *et al.*, "Development and validation of a noninvasive method to determine arterial pressure and vascular compliance," *Am. J. Cardiol.*, vol. 80, no. 3, pp. 323–330, Aug. 1997.
[138] E. M. Urbina, W. Bao, A. S. Pickoff, and G. S. Berenson, "Ethnic (black–white) contrasts in heart rate variability during cardiovascular reactivity testing in male adolescents with high and low blood pressure," *Am. J. Hypertens.*, vol. 11, no. 2, pp. 196–202, 1998.

[139] M. Tozawa, K. Iseki, C. Iseki, and S. Takishita, "Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis," *Kidney Int.*, vol. 61, no. 2, pp. 717–726, Feb. 2002.
[140] "Sistem de măsurare a presiunii centrale şi evaluarea rigidităţii arteriale pe 24 ore - Mobil-O-Graph 24PWA," 15-Sep-2019. [Online]. Available: https://telemedicina. procardia.ro/ produs:monitor_de_tensiune[544]
sistem_de_masurare_a_presiunii_centrale_si_evaluarea_rigiditatii_arteriale_pe_24_ore_mobilograph _24pwa-1020-specificatii_tehnice.html#tab.
[141] R. S. of N. A. (RSNA) and A. C. of Radiology (ACR), "Carotid Artery Stenosis - Diagnosis and Treatment." [Online]. Available: https://www.radiologyinfo.org /en/info.cfm? pg=carotidstenosis.
[142] E. Honkanen *et al.*, "Abdominal aortic calcification in dialysis patients: Results of the CORD study," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 23, pp. 4009–15, Aug. 2008.
[143] A. Zhang, S. Wang, H. Li, J. Yang, and H. Wu, "Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis," *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 35375, Oct. 2016.
[144] M. Nakayama *et al.*, "Carotid artery calcification at the initiation of hemodialysis is a risk factor for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a cohort study," *BMC Nephrol.*, vol. 12, no. 1, p. 56, Oct. 2011.
[145] G. M. London, B. Pannier, S. J. Marchais, and A. P. Guerin, "Calcification of the Aortic Valve in the Dialyzed Patient," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 4, pp. 778–783, Apr. 2000.
[146] C. Sánchez-Perales *et al.*, "Valvular calcifications at the start of dialysis predict the onset of cardiovascular events in the course of follow-up," *Nefrol. Engl. Ed.*, vol. 35, no. 2, pp. 157–163, Mar. 2015.
[147] Y. Selcoki *et al.*, "Cardiac valve calcifications and predictive parameters in hemodialysis patients," *Cent. Eur. J. Med.*, vol. 2, pp. 304–312, Sep. 2007.
[148] A. Bellasi, E. Ferramosca, C. Ratti, G. A. Block, and P. Raggi, "Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients.," *J. Nephrol.*, vol. 25, no. 2, pp. 211–218, 2012.
[149] R. Wallin, N. Wajih, G. T. Greenwood, and D. C. Sane, "Arterial Calci ¢ cation : A Review of Mechanisms , AnimalModels , andthe Prospects forTherapy."
[150] "Advanced Glycation End-products Enhance Calcification in Vascular Smooth Muscle Cells - X Ren, H Shao, Q Wei, Z Sun, N Liu, 2009." [Online]. Available: https://journals.sagepub.com /doi/abs/10.1177/147323000903700329.
[151] "Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations - The Lancet." [Online]. Available: https://www.thelancet.com /journals/lancet/article /PIIS0140-6736(13)60598-X/fulltext.
[152] "Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values | American Journal of Hypertension | Oxford Academic." [Online]. Available: https://academic.oup.com /ajh/article/15 /5/426 /165843.
[153] L. Robert, "Aging of the vascular-wall and atherosclerosis," *Exp. Gerontol.*, vol. 34, no. 4, pp. 491–501, Aug. 1999.
[154] "Arterial structure and function in end-stage renal disease | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https:// academic.oup.com /ndt /article /17/10/1713/1824755.
[155] P. I. Georgianos, M. I. Pikilidou, V. Liakopoulos, E. V. Balaskas, and P. E. Zebekakis, "Arterial stiffness in end-stage renal disease—pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials," *Hypertens. Res.*, vol. 41, no. 5, pp. 309–319, May 2018.
[156] A. A. Haydar, A. Covic, H. Colhoun, M. Rubens, and D. J. A. Goldsmith, "Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients," *Kidney Int.*, vol. 65, no. 5, pp. 1790–1794, May 2004.

[157] "Arterial Stiffness and Kidney Function | Hypertension," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000114571.75762.b0.
[158] G. M. London, S. J. Marchais, and A. P. Guerin, "Arterial stiffness and function in end-stage renal disease," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 202–209, Apr. 2004.
[159] "Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women | Hypertension." [Online]. Available: https://www.ahajournals.org /doi/full /10.1161 /01.hyp.0000128420.01881.aa..
[160] "Arterial Calcification in Diabetes Mellitus | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology." [Online]. Available: https://www.ahajournals.org /doi/10.1161 /ATVBAHA.116.306258.
[161] M. Rattazzi, E. Bertacco, M. Puato, E. Faggin, and P. Pauletto, "Hypertension and vascular calcification: a vicious cycle?," *J. Hypertens.*, vol. 30, no. 10, pp. 1885–1893, Oct. 2012.
[162] C. N. Marti, M. Gheorghiade, A. P. Kalogeropoulos, V. V. Georgiopoulou, A. A. Quyyumi, and J. Butler, "Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 16, pp. 1455–1469, Oct. 2012.
[163] M. Mizobuchi, D. Towler, and E. Slatopolsky, "Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 7, pp. 1453–1464, Jul. 2009.
[164] A. S. de M. Matheus, L. R. M. Tannus, R. A. Cobas, C. C. S. Palma, C. A. Negrato, and M. de B. Gomes, "Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update," *International Journal of Hypertension*, 2013. [Online]. Available: https://www.hindawi.com/journals /ijhy/2013/653789/.
[165] S. Ylä-Herttuala *et al.*, "Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man," *J. Clin. Invest.*, vol. 84, no. 4, pp. 1086–1095, Oct. 1989.
[166] P. Lanzer *et al.*, "Medial vascular calcification revisited: review and perspectives," *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 23, pp. 1515–1525, Jun. 2014.
[167] E. Ishimura *et al.*, "Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients--importance of glycaemic control," *Diabetologia*, vol. 45, no. 10, pp. 1446–1448, Oct. 2002.
[168] J. Xue, E. Frazier, C. Herzog, and A. Collins, "Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 45, pp. 316–23, Mar. 2005.
[169] *Managing Hypertension in the Dialysis Patient -- Complicated and Important*. 2019.
[170] D. Susic and E. D. Frohlich, "Hypertensive Cardiovascular and Renal Disease and Target Organ Damage: Lessons from Animal Models," *Cardiorenal Med.*, vol. 1, no. 3, p. 139, Aug. 2011.
[171] B. Coll *et al.*, "Large Artery Calcification on Dialysis Patients Is Located in the Intima and Related to Atherosclerosis," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 2, pp. 303–310, Feb. 2011.
[172] J. F. Polak, M. J. Pencina, K. M. Pencina, C. J. O'Donnell, P. A. Wolf, and R. B. D'Agostino, "Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 3, pp. 213–221, Jul. 2011.
[173] "Frequent Long Dialysis : Why Do Length and Frequency Help? | Kidney News," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.kidneynews.org/kidney-news/features/frequent-long-dialysis-why-do-length-and-frequency-help..
[174] London Gérard M., Blacher Jacques, Pannier Bruno, Guérin Alain P., Marchais Sylvain J., and Safar Michel E., "Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure," *Hypertension*, vol. 38, no. 3, pp. 434–438, Sep. 2001.
[175] L. B. Colorado PharmDAssistant Professor, Department of Pharmacy PracticeRegis University School of PharmacyDenver, Colorado Charlotte Ricchetti, PharmD, BCPS, CDEAssistant Professor, Department of Pharmacy PracticeRegis University School of PharmacyDenver, "Chronic Kidney Disease and Hypertension: A Destructive Combination," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.uspharmacist.com/article/chronic-kidney-disease-and-hypertension-a-destructive-combination-35118.

[176] M. Rattazzi, E. Bertacco, A. Del Vecchio, M. Puato, E. Faggin, and P. Pauletto, "Aortic valve calcification in chronic kidney disease," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 28, no. 12, pp. 2968–2976, Dec. 2013.
[177] Y. Selcoki *et al.*, "Cardiac valve calcifications and predictive parameters in hemodialysis patients," *Cent. Eur. J. Med.*, vol. 2, pp. 304–312, Sep. 2007.
[178] D. S. Natale Gaspare *et al.*, "The heart in uremia: Role of hypertension, hypotension, and sleep apnea," *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 38, pp. S38-46, Nov. 2001.
[179] N. G. D. Santo *et al.*, "The heart in uremia: Role of hypertension, hypotension, and sleep apnea," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 38, no. 4, pp. S38–S46, Oct. 2001.
[180] L. Di Lullo, A. Gorini, D. Russo, A. Santoboni, and C. Ronco, "Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment," *Cardiorenal Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 254–266, Oct. 2015.
[181] A. Levin, J. Singer, C. R. Thompson, H. Ross, and M. Lewis, "Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 27, no. 3, pp. 347–354, Mar. 1996.
[182] A. D. Sinha and R. Agarwal, "The Complex Relationship Between CKD and Ambulatory Blood Pressure Patterns," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 22, no. 2, pp. 102–107, Mar. 2015.
[183] M. M. Sood, R. P. Pauly, C. Rigatto, and P. Komenda, "Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population," *NDT Plus*, vol. 1, no. 4, pp. 199–205, Aug. 2008.
[184] M. Laddha, V. Sachdeva, P. M. Diggikar, P. K. Satpathy, and A. L. Kakrani, "Echocardiographic assessment of cardiac dysfunction in patients of end stage renal disease on haemodialysis," *J. Assoc. Physicians India*, vol. 62, no. 1, pp. 28–32, Jan. 2014.
[185] V. M. Campese, "Left ventricular function and chronic kidney disease: how soon does it start?," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, no. 11, pp. 1989–1991, Nov. 2014.
[186] E. Kidher *et al.*, "Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 9, no. 1, p. 102, Jun. 2014.
[187] S. Sethi, O. Rivera, R. Oliveros, and R. Chilton, "Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment," *Integr. Blood Press. Control*, vol. 7, pp. 29–34, May 2014.
[188] Y. Adler *et al.*, "Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease," *Stroke*, vol. 29, no. 9, pp. 1833–1837, Sep. 1998.
[189] L. Sgorbini, A. Scuteri, M. Leggio, and F. Leggio, "Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness," *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 2, no. 1, p. 19, Oct. 2004.
[190] H. Nafakhi, H. A. Al-Nafakh, and A. A. Al-Mosawi, "Aortic Root Calcification: A Possible Imaging Biomarker of Coronary Atherosclerosis," *Pulse*, vol. 3, no. 3–4, pp. 167–171, Apr. 2016.
[191] S. Iwata *et al.*, "Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 1, pp. 132–137, Jan. 2012.
[192] L. Stoner, J. M. Young, and S. Fryer, "Assessments of Arterial Stiffness and Endothelial Function Using Pulse Wave Analysis," *Int. J. Vasc. Med.*, vol. 2012, 2012.
[193] E. Straumann, B. Meyer, M. Misteli, A. Blumberg, and H. R. Jenzer, "Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis.," *Br. Heart J.*, vol. 67, no. 3, pp. 236–239, Mar. 1992.
[194] A. Y.-M. Wang *et al.*, "Cardiac Valvular Calcification as a Marker of Atherosclerosis and Arterial Calcification in End-stage Renal Disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 3, pp. 327–332, Feb. 2005.
[195] G. M. London *et al.*, "Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease," *Kidney Int.*, vol. 50, no. 2, pp. 600–608, Aug. 1996.
[196] G. M. London, S. J. Marchais, and A. P. Guerin, "Arterial stiffness and function in end-stage renal disease," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 202–209, Apr. 2004.
[197] A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, and D. J. A. Goldsmith, "Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, no. 6, pp. 965–977, Jun. 2005.

[198] S. A. Bahous, J. Blacher, and M. E. Safar, "Aortic stiffness, kidney disease, and renal transplantation," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 11, no. 2, p. 98, Mar. 2009.
[199] M. J. Budoff *et al.*, "Thoracic Aortic Calcification and Coronary Heart Disease Events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)," *Atherosclerosis*, vol. 215, no. 1, pp. 196–202, Mar. 2011.
[200] P. Raggi, A. Bellasi, E. Ferramosca, T. Islam, P. Muntner, and G. A. Block, "Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients," *Kidney Int.*, vol. 71, no. 8, pp. 802–807, Apr. 2007.
[201] L. S. Ibels, A. C. Alfrey, W. E. Huffer, P. W. Craswell, J. T. Anderson, and R. Weil, "Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis," *Am. J. Med.*, vol. 66, no. 5, pp. 790–796, May 1979.
[202] "Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: The Rotterdam Study | Request PDF," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/6713686_Aortic_stiffness_is_associated_with_atherosclerosis_of_the_coronary_arteries_in_older_adults_The_Rotterdam_Study.
[203] J. Kim *et al.*, "The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke," *Atherosclerosis*, vol. 219, no. 2, pp. 887–891, Dec. 2011.
[204] "Higher Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is Associated with More Advanced Carotid Atherosclerosis in End-Stage Renal Disease | Hypertension Research," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.nature.com/articles/hr20052.
[205] M. J. Krantz *et al.*, "Pulse wave velocity and carotid atherosclerosis in White and Latino patients with hypertension," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 11, no. 1, p. 15, Apr. 2011.
[206] G. Sangiorgi *et al.*, "Arterial Calcification and Not Lumen Stenosis Is Highly Correlated With Atherosclerotic Plaque Burden in Humans: A Histologic Study of 723 Coronary Artery Segments Using Nondecalcifying Methodology," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 31, no. 1, pp. 126–133, Jan. 1998.
[207] J. Rangaswami, E. V. Lerma, and C. Ronco, Eds., *Cardio-Nephrology: Confluence of the Heart and Kidney in Clinical Practice*. Springer International Publishing, 2017.
[208] C. Denzel *et al.*, "Carotid Artery Calcium: Accuracy of a Calcium Score by Computed Tomography—An In vitro Study with Comparison to Sonography and Histology," *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, vol. 28, no. 2, pp. 214–220, Aug. 2004.
[209] A. V. Sterpetti *et al.*, "Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits.," *Surgery*, vol. 104, no. 4, pp. 652–660, Oct. 1988.
[210] K. R. Nandalur, E. Baskurt, K. D. Hagspiel, C. D. Phillips, and C. M. Kramer, "Calcified Carotid Atherosclerotic Plaque Is Associated Less with Ischemic Symptoms Than Is Noncalcified Plaque on MDCT," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 184, no. 1, pp. 295–298, Jan. 2005.
[211] W. E. Shaalan *et al.*, "Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation," *J. Vasc. Surg.*, vol. 40, no. 2, pp. 262–269, Aug. 2004.
[212] "An Overview of Carotid Artery Disease," *WebMD*, 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://www.webmd.com/heart-disease/carotid-artery-disease-causes-symptoms-tests-and-treatment..
[213] A. Kablak-Ziembicka, W. Tracz, T. Przewlocki, P. Pieniazek, A. Sokolowski, and M. Konieczynska, "Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease," *Heart*, vol. 90, no. 11, pp. 1286–1290, Nov. 2004.
[214] A. Kablak-Ziembicka, W. Tracz, T. Przewlocki, P. Pieniazek, A. Sokolowski, and M. Konieczynska, "Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease," *Heart*, vol. 90, no. 11, pp. 1286–1290, Nov. 2004.
[215] "Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk," *American College of Cardiology*, 18-Sep-2019. [Online]. coronary-calcium-score-and-cardiovascular-risk..
[216] G. London, B. Pannier, S. Marchais, and A. Guerin, "Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 11, pp. 778–83, May 2000.

[217] H. Matsuo *et al.*, "Echocardiographic Assessment of Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients With End-Stage Renal Disease Receiving Chronic Hemodialysis," *Circ. J.*, vol. 82, no. 2, pp. 586–595, 2018.
[218] "Cardiovascular calcification in end-stage renal disease | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic," 18-Sep-2019. [Online]. Available: https://academic .oup.com /ndt/article/17/2/336/1809078.
[219] S. J. Lehman, J. M. Massaro, C. L. Schlett, C. J. O'Donnell, U. Hoffmann, and C. S. Fox, "Peri-aortic Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Aortic Calcification: The Framingham Heart Study," *Atherosclerosis*, vol. 210, no. 2, pp. 656–661, Jun. 2010.
[220] S. M. Moe and N. X. Chen, "Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease," *Circ. Res.*, vol. 95, no. 6, pp. 560–567, Sep. 2004.
[221] M. D. Walker *et al.*, "Carotid Vascular Abnormalities in Primary Hyperparathyroidism," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 10, pp. 3849–3856, Oct. 2009.
[222] M. Suh, J. Y. Lee, S. V. Ahn, H. C. Kim, and I. Suh, "[C-reactive protein and carotid intima-media thickness in a population of middle-aged Koreans]," *J. Prev. Med. Public Health Yebang Uihakhoe Chi*, vol. 42, no. 1, pp. 29–34, Jan. 2009.
[223] P. L. Sanchez and A. Mazzone, "C-reactive protein in degenerative aortic valve stenosis," *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 4, p. 24, Jun. 2006.
[224] "C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients | Nephrology Dialysis Transplantation | Oxford Academic." [Online]. Available: https://academic.oup.com/ndt/article/17/suppl_8/29/1839172. [225] O. Stirbu *et al.*, "C-reactive protein as a prognostic risk factor for loss of arteriovenous fistula patency in hemodialyzed patients," *J. Vasc. Surg.*, vol. 70, no. 1, pp. 208–215, Jul. 2019.
[226] G. A. Block *et al.*, "Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis," *Kidney Int.*, vol. 68, no. 4, pp. 1815–1824, Oct. 2005.
[227] "DCOR: Sevelamer vs calcium-based binders," *Medscape*. [Online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/538878.
[228] V. M. Brandenburg, W. Jahnen-Dechent, and M. Ketteler, "Sevelamer and the bone–vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation, and calcification regulation," *Kidney Int.*, vol. 76, pp. S26–S33, Dec. 2009.
[229] A. Gal-Moscovici and S. M. Sprague, "The role of calcimimetics in chronic kidney disease," *Kidney Int.*, vol. 70, pp. S68–S72, Dec. 2006.
[230] K. Olgaard, E. Lewin, and J. Silver, "Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD," *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 26, pp. 1117–9, Mar. 2011.
[231] M. G. Vervloet, "Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism: From improved mineral levels to improved mortality?," vol. 71, no. 7, p. 7, 2013.
[232] G. M. London, A. P. Guérin, S. J. Marchais, F. Métivier, B. Pannier, and H. Adda, "Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, no. 9, pp. 1731–1740, Sep. 2003.
[233] G. M. London, "Cardiovascular Calcifications in Uremic Patients: Clinical Impact on Cardiovascular Function," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, no. suppl 4, pp. S305–S309, Sep. 2003.
[234] Y. Nishizawa *et al.*, "Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 41, no. 3, pp. S76–S79, Mar. 2003.
[235] V. Vasilkova, T. Mokhort, E. Naumenko, and N. Filiptsova, "Assessment of Carotid Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Diabetes," *Atheroscler. Suppl.*, vol. 32, p. 72, Jun. 2018.
[236] J. Blacher, B. M. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais, M. E. Safar, and G. M. London, "Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease.," *Hypertension*, vol. 32, no. 3, pp. 570–574, 1998.

[237] L. Zanoli *et al.*, "Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 30, no. 6, pp. 918–928, Jun. 2019.
[238] Blacher Jacques, Guerin Alain P., Pannier Bruno, Marchais Sylvain J., Safar Michel E., and London Gérard M., "Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease," *Circulation*, vol. 99, no. 18, pp. 2434–2439, May 1999.
[239] S. Sethi, O. Rivera, R. Oliveros, and R. Chilton, "Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment," *Integr. Blood Press. Control*, vol. 7, pp. 29–34, May 2014.
[240] N. M. van Popele *et al.*, "Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study:," *J. Hypertens.*, vol. 24, no. 12, pp. 2371–2376, Dec. 2006.
[241] S. F. Adenwalla, M. P. M. Graham-Brown, F. M. T. Leone, J. O. Burton, and G. P. McCann, "The importance of accurate measurement of aortic stiffness in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease," *Clin. Kidney J.*, vol. 10, no. 4, pp. 503–515, Aug. 2017.
[242] A. Y.-M. Wang *et al.*, "Cardiac Valvular Calcification as a Marker of Atherosclerosis and Arterial Calcification in End-stage Renal Disease," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 3, pp. 327–332, Feb. 2005.
[243] "Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis | BMC Cardiovascular Disorders | Full Text." [Online]. Available: https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0747-y.
[244] Z. Wang, A. Jiang, F. Wei, and H. Chen, "Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 18, Jan. 2018.
[245] "Raggi: Cardiac calcification in adult hemodialysis... - Google Academic." [Online]. Available: Raggi&author=A%20Boulay&author=S%20ChasanTaber&publication_year=2002&journal=J%20Am%20Coll%20Cardiol&volume=39&pages=695-701.
[246] pubmeddev and B. A. al et, "Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. - PubMed - NCBI." [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725925.
[247] A. Tanaka, D. Inaguma, H. Shinjo, M. Murata, A. Takeda, and the A. C. S. of P. in P. N. I. into D. (AICOPP) S. Group, "Presence of Atrial Fibrillation at the Time of Dialysis Initiation Is Associated with Mortality and Cardiovascular Events," *Nephron*, vol. 132, no. 2, pp. 86–92, 2016.
[248] B. A. Carabello, "Aortic Sclerosis — A Window to the Coronary Arteries?," *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 3, pp. 193–195, Jul. 1999.
[249] "Adler: Nonobstructive aortic valve calcification:... -volume=161&pages=193-197. [250]Á. Grande, "Atrial Fibrillation and Dialysis. A Convergence of Risk Factors," *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.*, vol. 59, no. 8, pp. 766–769, Aug. 2006.
[251] D. Proudfoot, C. M. Shanahan, and P. L. Weissberg, "Vascular calcification: new insights into an old problem," *J. Pathol.*, vol. 185, no. 1, pp. 1–3, May 1998.
[252] Pohle Karsten *et al.*, "Progression of Aortic Valve Calcification," *Circulation*, vol. 104, no. 16, pp. 1927–1932, Oct. 2001..