

Обзоры

УДК 616.1

Ремоделирование сосудов при заболеваниях почек как один из факторов развития кардиоренального синдрома

А. М. Минасян, А. С. Сисакян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии №3,
кафедра неотложной кардиологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: атеросклероз, артериосклероз, хроническая болезнь почек, ремоделирование сосудов, кардиоренальный синдром

Ремоделирование сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП) сказывается неблагоприятным образом на ее клиническом течении с дальнейшим развитием кардиоренального синдрома (КРС), который является сочетанным заболеванием сердца и почек. Эпидемиологические исследования показывают, что повреждение больших проводящих артерий является предрасполагающим фактором риска заболеваемости и смертности у больных с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [33]. Атеросклероз – первичное заболевание интимы, характеризующееся наличием бляшек и окклюзионных повреждений и является наиболее частой причиной этих осложнений. Однако многие сосудистые нарушения у больных с уремией возникают при отсутствии клинически явной атеросклеротической болезни. Атеросклероз представляет собой только одну форму структурной перестройки в ответ на метаболические и гемодинамические изменения, которые вмешиваются в естественный ход возрастных процессов [6, 23].

Спектр изменения артерий при ТСБП шире и включает неокклюзионное ремоделирование, сопутствующее возрастающим гемодинамическим и гуморальным нарушениям, ассоциируемым с хронической уремией [23]. Ремоделирование артерий зависит от характера гемодинамических изменений и от состояния эндотелия [32]. Артериальное давление является определяющим фактором напряжения стенки артерий. Результатом этой механосенсорной активации является преобразование физических сигналов в биохимические, что повреждает функцию артерий по-

средством образования вазоактивных субстанций (nitric oxide (NO), простаглицлин, эндотелины), активации и высвобождения металлопротеиназ [10] и активации трансформирующего фактора роста (Transforming Growth Factor – TGF) [7, 14]. Наличие эндотелия является условием для нормальной адаптации сосудов к хроническим изменениям кровотока. Экспериментальные данные свидетельствуют о замедлении связанного с нарушением кровотока ремоделирования артерий при ингибировании синтеза NO [32].

Одним из вариантов структурных изменений сосудов является их дилатация, развивающаяся вследствие перестройки клеточных и неклеточных компонентов сосудистой стенки в ответ на увеличение тока крови или возникновение аневризмы [1]. При этом варианте ремоделирования сосудов выявляют дегенеративные изменения меди с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическое утолщение интимы, вторичный фиброз и кальциноз меди [1], что сопровождается увеличением внутреннего диаметра сосуда и выраженным уменьшением отношения толщины стенки сосуда к его диаметру. Этот вариант является характерным при уремии. Сочетание диффузной дилатации артерий с гипертрофией больших проводящих артерий и жесткости артериальной стенки характеризуется как артериосклероз [25].

Атеросклероз у больных с ТСБП является предметом ряда исследований, где обращается внимание на факт жесткости артерий у больных с уремией. Артериальная система при ТСБП претерпевает ремоделирование, что характеризуется дилатацией и, в меньшей степени, гипертрофией интима/медиа центральных артерий эластического типа и изолированной гипертрофией стенки периферических проводящих артерий [22, 23].

Изменение артерий выявляется в начале диализа, подтверждая тот факт, что ремоделирование имеет место уже в начале почечной недостаточности. Внутренние размеры больших артерий подвержены влиянию многих факторов. Ряд из них – возраст, пол, среднее артериальное давление, являются неспецифическими для ТСБП, в то время как высокая скорость кровотока более специфична для этой популяции больных [23]. При ТСБП хроническая объем/поток перегрузка (анемия, артериовенозные шунты, обратное всасывание натрия и воды) является состоянием, способствующим артериальному ремоделированию [21, 23].

Таким образом, при развитии терминальной почечной недостаточности (ТПН) в условиях лечения хроническим гемодиализом ряд факторов способствует ремоделированию сосудов [3]. С одной стороны, это факторы, ассоциируемые с атеросклерозом: нарушения липидного и углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ), которые способствуют атеросклеротическому ремоделированию сосудов [9]. С другой стороны, при уремии действуют факторы, связанные с так называемым уремическим

синдромом, что включает воздействие уремических токсинов, водно-электролитные нарушения, перегрузку объемом [35].

Одним из наиболее часто выявляемых факторов, ассоциируемых с жесткостью артерий при ТСБП, возможно, является изменение фосфорно-кальциевого метаболизма [12]. Экспериментальные данные подтверждают влияние ряда факторов почечной недостаточности на ремоделирование артерий и повышение фиброгенеза, что связано с действием паратгормона [4]. У гемодиализных (ГД) больных скорость распространения пульсовой волны (Pulse wave velocity – PWV) аорты ассоциируется с медиакальцинозом проводящих артерий и повышенной кальций-фосфат продукцией [4].

T. Kawagishi et al. отметили, что повышенный уровень фосфора ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима/медиа сонных артерий, в то время как повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) является фактором риска увеличения толщины стенки бедренной артерии [16]. Обследование пациентов с почечным трансплантатом выявило ассоциацию между уровнем ПТГ и понижением растяжимости общей сонной артерии [5]. Исследования A.P. Guerin et al. указывают, что медиакальциноз и кальцификация артериального дерева являются доминирующими факторами, способствующими повышению артериальной жесткости [13].

Ремоделирование сосудов, возникшее вследствие уремии, обозначают как артериосклеротическое [23]. Атеросклеротическое поражение сосудов при уремии развивается более часто и рано, чем в общей популяции [15]. Атеросклероз – самая частая причина сердечно-сосудистых поражений у пациентов с ХПН. В связи с высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений A. Linder et al. [20] выдвинули гипотезу об ускорении атерогенеза при ХПН. В качестве ведущих причин авторы обсуждали нарушения липидного обмена, которые наблюдаются практически у 100% больных с ХПН, оксидативный стресс, способствующий активации перекисного окисления липидов и образованию наиболее атерогенных окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем в последние годы получены данные о том, что классические факторы развития атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия или АГ, при уремии не столь значимы [9]. Важная роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ТПН отводится уремическим токсинам. Среди них наиболее атерогенными считают конечные продукты гликозилирования, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин и др. [34].

S.J. Konings et al. не отметили у больных с ТСБП гипертрофию стенки артерий, что приписали качественным характеристикам биоматериалов, присутствующих при “уремической васкулопатии” [18]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция у больных с уремией, возможно,

способствует существенному изменению артерий у больных с ТСБП. Изменения в больших артериях ассоциируются с понижением постишемической вазодилатации артерий, что свидетельствует о наличии связи между модификацией артерий и эндотелиальной дисфункцией [27]. Однако ассоциации между артериальным ремоделированием и функциональными изменениями с нарушением обмена липидов не являются очевидными и отмечаются нерегулярно. G.M. London et al. [21] отметили обратную связь между PWV (скорость распространения пульсовой волны аорты) и липопротеидами высокой плотности, в то время как Y. Nishizawa et al. [26] описали положительное взаимоотношение между толщиной интима/медиа и липопротеидами низкой плотности (холестерол).

Эти положения находят подтверждение в ряде клинических наблюдений. В работах G. London et al. [22] и T. Savage et al. [29] у лиц с ТПН в возрасте 50 лет при УЗИ общей сонной артерии (ОСА) атеросклеротические бляшки были обнаружены в 50-60% случаев, тогда как у лиц без поражения почек, сопоставимых по полу, возрасту и уровню артериального давления (АД), они выявлялись лишь у 12-20% обследуемых. В первые два года лечения больных хроническим гемодиализом процесс атерогенеза резко активизируется. По данным А.В. Смирнова и соавт. [2], у 52(68%) из 76 больных ТПН на момент начала заместительной терапии не были обнаружены клинические и параклинические признаки атеросклероза. Однако к концу 2-го года лечения гемодиализом атеросклеротическое поражение сосудов диагностировали у 87% больных. Авторы считают, что основные процессы атерогенеза формируются задолго до начала лечения гемодиализом и лишь прогрессируют по мере увеличения длительности заместительной терапии. При ТПН структура артерий изменяется также в ответ на прямое воздействие атерогенных факторов и формирование атеросклеротической бляшки [30].

Существенным для функционирования артерий при ТПН и атеросклерозе является степень развившегося стеноза артерии. Благодаря большому просвету проводящих артерий, базальный кровоток в них не изменяется до тех пор, пока сужение диаметра не достигает 50%, и снижается лишь при сужении просвета сосуда более чем на 70-80%, что является критическим стенозом. При этом снижается способность к увеличению кровотока при нагрузке, в связи с чем ишемия миокарда, развитие церебральных катастроф и поражение периферических артерий являются частыми осложнениями у таких больных [29]. Артерии мышечного типа при ХПН атеросклерозом не поражаются.

При уремии расширяются центральные артерии эластического типа, такие как аорта или ОСА, гипертрофия их стенок выражена незначительно. В периферических артериях мышечного типа (лучевая, плечевая) эта перестройка существует, но выражена менее резко. Жесткость сосудов

при ХПН определяется потерей эластических свойств сосудистой стенки в сосудах как атеросклеротически измененных, так и неизмененных [21, 23].

Следовательно, неатероматозное (артериосклеротическое) ремоделирование при ТПН развивается в ответ на перегрузку давлением и объемом, оксидативный стресс, водноэлектролитные нарушения (изменение фосфорно-кальциевого обмена, влияние на сосуды ПТГ, витамина D), воздействие прессорных гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уремических токсинов.

Недавние эпидемиологические исследования выявили, что пульсовое давление ассоциируется с риском смертности у ГД больных [17, 31]. А. Levin et al. [19] у больных в начальной стадии почечного заболевания отметили, что повышение систолического АД является независимым предиктором гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и его прогрессирования. У больных с ТСБП ГЛЖ ассоциируется с систолическим или пульсовым давлением [23]. Отмечено, что жесткость артерий и увеличение амплитуды волны отражения сами по себе являются независимыми факторами риска общей и сердечноvascularной смертности у больных ТСБП и в общей популяции. Эпидемиологические исследования показывают, что ГЛЖ и жесткость артерий тесно взаимосвязаны и являются сердечноvascularными факторами риска. Коррекция жесткости артерий должна явиться одной из основных направлений профилактики и лечения сердечноvascularных осложнений при ТСБП. Роль артерий также заключается в амортизировании колебаний давления и кровотока, являющихся следствием перемежающегося выброса желудочков, и трансформации пульсирующего кровотока артерий в равномерный, необходимый для тканей и органов [25].

Гемодинамическая нагрузка на сосуд (высокое АД) приводит к гипертрофии стенки сосуда, но у пациентов с ТПН способность сосудов к гипертрофии ограничена. Характерное при уремии расширение просвета сосуда и умеренная гипертрофия его стенки сохраняют соотношение стенка/просвет артерии неизменным, таким как у пациентов с сохранной функцией почек. Однако нагрузка давлением в условиях ТПН приводит к существенной структурной перестройке стенки сосуда – происходит фиброэластическое утолщение интимы, кальцификация эластической пластины, повышение содержания кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон [21]. Структурная перестройка артерий проявляется развитием высокой степени жесткости, что вызывает нарушение преимущественно амортизирующей функции сосудов. Последнее проявляется увеличением скорости пульсовой волны как в аорте, так и в ОСА и ранним возвратом пульсовой волны из периферических артерий в восходящую аорту во время систолы, что обуславливает повышение систолического и пульсового АД и снижение диастолического давления [36].

Резюмируя вышеприведенные данные, можно отметить, что при уремии сочетаются 2 вида ремоделирования артерий: атеросклеротическое и артериосклеротическое, что определяет одновременное нарушение их проводящей и амортизирующей функций. Повреждение каждой из них приводит к нарушению функции органов, где патология сердца занимает лидирующую позицию. Механизм развития указанных осложнений тесно связан с нарушением функции сосудов. Жесткость сосудов, в том числе аорты и крупных сосудов, потеря ими эластических свойств проявляются нарушением амортизирующей функции, что приводит к повышению постнагрузки на левый желудочек сердца и вызывает ишемию миокарда.

Диализ сам по себе не повышает артериальную растяжимость (эластичность), и ряд исследований указывают, что функция артерий ухудшается с течением диализа [13]. Знание механизмов возникновения и развития жесткости артерий создает предпосылки для поиска путей обратимости или уменьшения этих изменений. В исследованиях последних лет прослежена связь между степенью кальцификации сосудов и рядом факторов, включающих гиперфосфатемию и положительный баланс Ca, связанный со значительным подавлением гиперпаратиреоидизма [11, 13, 28]. В настоящее время появилась возможность коррекции гиперфосфатемии путем использования кальцийсодержащих связующих препаратов с указанием на значительную связь кальцификации артерий и количества принятого кальция [13, 28]. G.M. Chertow et al. при использовании препарата *Sevelamer*, не содержащего Ca, отмечают замедление прогрессирования кальцификации артерий у ГД больных, что подтверждается данными электронно-эмиссионной компьютерной томографии [8]. В случае некорригируемых нарушений проводят резекцию паращитовидных желез. Имеются данные о том, что после паратиреоидэктомии кальцификация сосудов уменьшается в мелких мышечных артериях, менее однозначные результаты получены в отношении изменения кальцификатов в крупных артериях [34].

Таким образом, ремоделирование сосудов при заболеваниях почек остается на современном этапе одной из актуальных проблем, объединяющих две ведущие области медицины – нефрологию и кардиологию. Вызванные уремией повреждения структуры и функции артерий, помимо усугубления почечной недостаточности, определяют высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, нередко с фатальным исходом. В связи с этим использование современных методов лечения почечной патологии, начиная с возникновения болезни и кончая стадией уремии, поможет предотвратить или отсрочить развитие ремоделирования сосудов, что является ключевым звеном кардиоренального синдрома.

Поступила 13.04.15

Անոթների ռեմոդելավորումը երիկամային հիվանդությունների դեպքում՝ որպես կարդիոռենալ համախտանիշի զարգացման գործոն

Ա. Մ. Մինասյան, Հ. Ս. Սիսակյան

Անոթների ռեմոդելավորումը քրոնիկ երիկամային հիվանդության դեպքում բացասաբար է ազդում նրա կլինիկական ընթացքի վրա: Զարկերակների ախտահարման բնույթը երիկամային հիվանդության տերմինալ փուլում ներառում է ոչ օկլյուզիոն ռեմոդելավորում, որը ուղեկցում է հեմոդինամիկ և հումորալ ախտահարումներին՝ կապված քրոնիկ ուրեմիայի հետ, և բնորոշվում է դիլատացիայով և, երբեմն, էլաստիկ տիպի կենտրոնական զարկերակների միջին շերտի և ծայրամասային հաղորդիչ անոթների պատի իզոլացված գերաճով: Վերջինիս նպաստում են գործոններ՝ կապված ինչպես աթերոսկլերոզի (ճարպային և ածխաջրատային փոխանակության խանգարում, զարկերակային հիպերտենզիա), այնպես էլ ուրեմիկ համախտանիշի հետ (ուրեմիկ տոքսինների ազդեցություն, ջրա-էլեկտրոլիտային փոխանակության խանգարում, ծավալային գերծանրաբեռնում):

Հետևաբար ուրեմիայի ժամանակ համակցվում են զարկերակների աթերոսկլերոտիկ և արտերիոսկլերոտիկ փոփոխությունները, որն էլ բերում է նրանց միաժամանակ հաղորդչական և ամորտիզացնող ֆունկցիաների խանգարման: Ուրեմիայի հետևանքով զարկերակների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ախտահարումները երիկամային անբավարարության խորացման հետ մեկտեղ պայմանավորում են սիրտանոթային բարդությունների հաճախականության բարձրացումը: Անոթների ռեմոդելավորումը երիկամային հիվանդությունների դեպքում հանդիսանում է արդի խնդիր, որը միավորում է բժշկության երկու առաջատար բնագավառ՝ նեֆրոլոգիա և սրտաբանություն: Այսպիսով՝ երիկամային հիվանդությունների բուժումը, սկսած հիվանդության սկզբնական փուլերից մինչև ուրեմիա, կօգնի կանխել կամ հետաձգել անոթների ռեմոդելավորումը, որը հանդիսանում է կարդիոռենալ համախտանիշի հիմնական օղակ:

Vascular remodeling in kidney diseases as one of the factors of cardiorenal syndrome development

A. M. Minasyan, H. S. Sisakyan

Remodeling of vascular system in chronic kidney disease influences negatively its clinical course. In the end-stage renal disease the arterial changes include nonocclusive remodeling, co-existing with hemodynamic and humoral changes, associated with chronic uremia and characterized by dilatation and, in less degree, by hypertrophy of intima-media of central elastic arteries and isolated hypertrophy of peripheral conducting arterial walls. These are associated both with atherosclerosis (disturbances of lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension) and uremic syndrome (influence of uremic toxins, electrolyte disbalance and volume overload).

Hence, in uremia there is a co-existence of atherosclerotic and arteriosclerotic changes of arteries with impairment of their conducting and dumping functions. Disturbances of arterial structure and function, despite renal failure worsening, cause high frequency of cardiovascular complications. Arterial remodeling in kidney diseases is an actual problem of medicine, which connects its leading fields, such as nephrology and cardiology. Due to this, kidney disease treatment from the onset of disorder to the final stages of uremia will help to regulate vessel remodeling, which is the main link of cardiorenal syndrome development.

Литература

1. Багмет А. Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии. Кардиология, 2002, 3, с. 83-86.
2. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Мнускина М. М. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. Нефрология, 2003, 7, прил. 1, с. 7-13.
3. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. Глава VII. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. СПб., 2001.
4. Amann K., Wiest G., Klaus G., Ritz E., Mall G. The role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. J. Am. Soc. Nephrol., 1994; 4: 1814-1819.
5. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M., Kisters K., Hoeks A.P.G, Rahn K.H. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. Kidney Int., 1998; 54: 210-215.
6. Bassiouny H.S., Zarins C.K., Kadowaki M.H., Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J. Vasc. Surgery, 1994; 19: 426-434.

7. *Battagay E.J., Raines E.W., Seifert R.A., Bowen-Pope D.F., Ross R.* TGF- β induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of autocrine PDGF loop. *Cell*. 1990; 63: 515–524.
8. *Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.* For the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2002; 62: 245–242.
9. *Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2000; 58: 353–362.
10. *Chiu J.J., Wung B.S., Shyy J.Y.J., Hsieh H.J., Wang D.L.* Reactive oxygen species are involved in shear stress-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 3570–3577 Abstract/Free Full Text.
11. *Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.* Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1478–1483.
12. *Gromadziński L., Januszko-Giergielewicz B., Pruszczyk P.* Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Cardiol.*, 2013 Sep 3.
13. *Guerin A. P., London G. M., Marchais S. J., Metivier F.* Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 15: 1014–1026.
14. *Hassid A., Arabshahi H., Bourcier T., Dhaunsi G.S., Matthews C.* Nitric oxide selectively amplifies FGF-2 induced mitogenesis in primary rat aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 1994; 267: H1040–H1048.
15. *Iseki K., Fukiyama K.* Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 820–825.
16. *Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T. et al.* High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.*, 1995; 48: 820–826.
17. *Klassen P.S., Lowrie E.G., Reddan D.N. et al.* Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*, 2002; 287: 1548–1555.
18. *Konings C.J.A.M., Dammers R., Rensma P.L. et al.* Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 1206–1212.
19. *Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al.* Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 125–134.
20. *Linder A., Charra B., Sherrard D. J., Scribner B. H.* Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290: 687–701.

21. *London G. M., Marchais S. J., Safar M. E. et al.* Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; p. 1713-1724.
22. *London G.M., Drueke T. B.* Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1997; 51: 1678–1695.
23. *London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al.* Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1996; 50: 600–608.

24. *London G.M.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin. Dial.*, 2003 Mar-Apr;16(2):85-94.
25. *Nichols W.W., O'Rourke M.F.* Vascular impedance. In McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. Edward Arnold, London, 1998.
26. *Nishizawa Y., Shoji T., Kawagishi T., Morii H.* Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int.*, 1997; 52 [Suppl 2]: S90–S92.
27. *Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J. et al.* CrossRefMedlineWeb of Science. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1091–1099.

28. *Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between ESRD and cardiovascular disease? *J. Am. Soc. Cardiol.*, 2002; 39: 695–701.
29. *Savage T., Clarke A.L., Giles M. et al.* Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 2004–2012.
30. *Schachinger V., Zeiher A.* Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2055-2064.
31. *Tozawa M., Iseki K., Iseki C., Takishita S.* Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.*, 2002; 61: 717–726.
32. *Tronc F., Wassef M., Esposito B., Henrion D., Glagov S., Tedgui A.* Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996; 16: 1256–1262.
33. *USRDS: The United States Renal Data System.* *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42 (Suppl. 5): 1-230.
34. *Vanholder R., Glorieux G., Lameire N.* Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 463–466.
35. *Vanholder R., Glorieux G., Lameire N.* Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 463–466.
36. *Zoccali C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17 (suppl. II): 50–54.