

Akademia Medyczna w Gdańsku
Wydział Lekarski

Dorota Rawicz-Zegrzda

**Ocena ultrasonograficzna morfologii tętnicy szyjnej
wspólnej i geometrii lewej komory serca u pacjentów
z przewlekłą niewydolnością nerek**

rozprawa doktorska

Zakład Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń

Promotor: dr hab. med. Maria Dudziak

Gdańsk 2005

*Pragnę podziękować Promotorowi
Pani dr hab. med. Marii Dudziak
za inspirację naukową
pomoc i życzliwość
w trakcie pisania pracy*

*Dziękuję
Panu Profesorowi dr hab. med. Bolesławowi Rutkowskiemu
za umożliwienie przeprowadzenia badań pacjentów
Kliniki Transplantologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
oraz za życzliwość i słowa zachęty
do podjęcia niniejszej pracy*

Mojej Mamie Dedykuje

SPIS TREŚCI

SPIS SKRÓTÓW 6

1. WSTĘP 8

- 1.1.Epidemiologia chorób układu krążenia w przewlekłej niewydolności nerek 8
- 1.2.Dysfunkcja śródbłona i „nowe” czynniki ryzyka chorób układu krążenia 10
- 1.3.Kompleks błona wewnętrzna – środkowa (IMT) jako nowy czynnik ryzyka ... 12
- 1.4.Kompleks IMT w ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek 18
- 1.5.Remodeling dużych naczyń i lewej komory serca w przewlekłej niewydolności nerek 20

2. CELE PRACY..... 26

3. MATERIAŁ I METODA 27

- 3.1.Badana grupa pacjentów 27
- 3.2.Metody badań 30
 - 3.2.1.Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych 30
 - 3.2.2.Badanie echokardiograficzne 32
 - 3.2.3.Parametry antropometryczne i pomiar ciśnienia tętniczego u wszystkich chorych z PNN oraz w grupie kontrolnej 34
 - 3.2.4.Leki hipotensyjne hipolipemiczne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek 35
 - 3.2.5.Badania laboratoryjne 36
 - 3.2.5.1.Poziomy lipidów 37
 - 3.2.5.2.Poziom glukozy 37
 - 3.2.5.3.Wartości hemoglobiny i poziom erytrocytów 38
 - 3.2.5.4.Poziom kreatyniny 39
 - 3.2.5.5.Poziom białka i albuminy 39
- 3.3.Metody statystyczne 40

4. WYNIKI 42

- 4.1.Profil wartości ciśnienia tętniczego w grupach chorych leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi oraz w grupie kontrolnej 42
- 4.2.Morfologia lewej komory serca u chorych z PNN leczonych trzema metodami nerkozastępczymi 43
 - 4.2.1.Parametry morfologiczne lewej komory serca w ocenie echokardiograficznej 43
 - 4.2.2.Formy geometrii lewej komory serca 46

4.3. Grubość kompleksu intima-media (IMT) w ultrasonografii tętnicy szyjnej wspólnej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek	49
4.3.1. Zestawienia ogólne	49
4.3.2. Ocena zależności grubości kompleksu IMT i przerostu lewej komory serca w poszczególnych grupach chorych z PNN z uwzględnieniem metody leczenia nerkozastępczego	56
4.3.2.1. Grupa leczona dializą otrzewnową (CADO)	56
4.3.2.2. Ocena zależności między IMT i geometrią lewej komory serca w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą (HD)	58
4.3.2.3. Grupa po przeszczepie nerki (PN)	60
4.3.3. Zależność kompleksu IMT całej grupy badanych chorych z PNN od współistniejących schorzeń	61
4.3.3.1. Analiza zależności wartości IMT i wybranych współistniejących schorzeń w grupie chorych z PNN leczonych dializą otrzewnową (CADO)	62
4.3.3.2. Analiza zależności kompleksu IMT i wybranych współistniejących schorzeń w grupie chorych z PNN leczonych hemodializą (HD)	63
4.3.3.3. Analiza zależności kompleksu IMT i wybranych współistniejących schorzeń w grupie chorych z PNN po przeszczepie nerki (PN)	65
4.3.3.4. Analiza grubości kompleksu IMT u chorych z wadą zastawkową	66
4.3.4. Zależność grubości kompleksu IMT od wybranych parametrów morfologii lewej komory serca chorych z przewlekłą niewydolnością nerek	67
4.4. Analiza wybranych parametrów morfologii lewej komory serca i grubości kompleksu IMT u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od czasu trwania leczenia nerkozastępczego	70
4.4.1. Grupa chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO)	71
4.4.2. Grupa chorych leczonych hemodializą (HD)	72
4.4.3. Grupa chorych po przeszczepie nerki (PN)	73
 5. DYSKUSJA	 75
 6. WNIOSKI	 93
 7. STRESZCZENIE	 94
 8. PIŚMIENNICTWO	 97

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

ACE-inhibitory	– inhibitory enzymu konwertującego
BMI	– wskaźnik masy ciała
BSA	– powierzchnia ciała
CADO	– ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa
CCA	– tętnica szyjna wspólna
CH	– przerost koncentryczny
CHD	– choroba wieńcowa
Ch całkow.	– poziom cholesterolu całkowitego
CR	– przebudowa koncentryczna
CRP	– białko ostrej fazy
DBP	– rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
DM	– cukrzyca
EF	– frakcja wyrzutowa
EH	– przerost ekscentryczny
Ekg	– elektrokardiogram
GFR	– szybkość filtracji kłębuszkowej
Glu	– poziom glukozy
HA	– nadciśnienie tętnicze
Hb	– poziom hemoglobiny
HD	– hemodializa
HDL	– frakcja HDL cholesterolu
ICA	– tętnica szyjna wewnętrzna
IL – 6	– interleukina - 6
IMT	– grubość błony wewnętrznej i środkowej
IMT max.	– największa wartość średnich pomiarów IMT
IMT-m	– wartość IMT niższa od mediany
IMT-w	– wartość IMT wyższa od mediany
IVD	– grubość przegrody w rozkurczu
IVUS	– ultrasonografia wewnątrzwieńcowa

LVM	– masa lewej komory
LVMI	– wskaźnik masy lewej komory
LVDD	– wymiar światła lewej komory w rozkurczu
LVSD	– wymiar światła lewej komory w skurczu
LVEDV	– objętość końcowoskurczowa
LVESV	– objętość końcoworozkurczowa
LK	– lewa komora
MAP	– średnie ciśnienie tętnicze
NKF	– National Kidney Foundation
PP	– ciśnienie tętna
PN	– przeszczep nerki
PNN	– przewlekła niewydolność nerek
PWD	– grubość tylnej ściany w rozkurczu
RAA	– układ renina-angiotensyna-aldosteron
RBC	– poziom erytrocytów
RR	– ciśnienie tętnicze krwi
RWT	– względna grubość mięśnia lewej komory
RWTc	– skorygowana względna grubość mięśnia lewej komory
SBP	– skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
t-PA	– aktywator plazminogenu
TNF α	– czynnik martwicy nowotworów

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia chorób układu krążenia w przewlekłej niewydolności nerek

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się współistnieniu chorób układu krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN). Jest to istotny problem, gdyż przewlekła niewydolność nerek, to patologia rozpoznawana wśród 1% całej populacji (187). Obserwuje się także wzrost ilości chorych wymagających dializ z powodu schyłkowej niewydolności nerek – około 6% rocznie według niektórych doniesień (178).

Choroby układu krążenia stanowią wiodącą przyczynę zachorowalności i śmiertelności pacjentów z PNN (33, 175), przekraczającą 50% ogółu chorych leczonych metodami nerkozastępczymi (73). Podaje się, że roczna śmiertelność z powodu chorób układu krążenia w przewlekłej niewydolności nerek wynosi około 9%, co stanowi 30 - krotnie wyższe ryzyko w porównaniu z ogólną populacją (8).

Patologie układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek rozpoczynają się znacznie wcześniej niż w populacji ogólnej – już w wieku 20-30 lat (182). Niektórzy nawet uważają, że wartość rokownicza klasycznych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość, nikotynizm), u pacjentów ze schyłkową fazą niewydolności nerek, jest mniejsza niż w populacji ogólnej (17, 51, 72, 161, 182). Większość autorów nie potwierdza takiej tezy i podkreśla istotne znaczenie rokownicze klasycznych czynników ryzyka w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (84, 141, 161). Powszechnie jednak uznaje się, że pogarszająca się funkcja nerek stanowi główny niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych z chorobami układu krążenia, a objawy patologii układu krążenia świadczą o zwiększonym ryzyku śmiertelności dla pacjentów z PNN (49, 73, 101, 106, 113).

Znaczenie PNN jako niezależnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego podkreślane jest w wielu doniesieniach (6, 30, 113, 141, 183). Wykazano, że obniżenie filtracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² wiąże się z przyspieszonym

rozwojem miażdżycy i jej klinicznych manifestacji: występowaniem ostrych zespołów wieńcowych, zastoinową niewydolnością krążenia, zaburzeniami rytmu i zgonem z powodu patologii układu krążenia (114). Skurczowa niewydolność serca rozpoznawana jest u 15% pacjentów rozpoczynających dializoterapię, a u 37% wymienia w wywiadzie epizod niewydolności serca (99).

Znacznie podwyższona zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN), tłumaczona jest, wpływem szeregu mechanizmów będących przyczyną tego zagrożenia. Opisano istotny wpływ zaburzeń metabolicznych wywołanych niewydolnością nerek na rozwój patologii układu krążenia (114). Wykazano, że zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej nasilają występowanie zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym w postaci zwiększonej ilości złogów wapnia w ścianach naczyń wieńcowych, dużych naczyń (aorta, tętnice szyjne wspólne), w płatkach zastawek serca, między komórkami miokardium. Zmiany takie, obserwowane są już we wczesnych stadiach niewyrównanej niewydolności nerek i ulegają nasileniu z czasem trwania zaburzeń biochemicznych. Chorzy rozpoczynający leczenie dializami, w większości przypadków wykazują nasilone cechy wtórnej nadczynności przytarczyc (38, 155).

Zgodnie z zaleceniami NKF, wyróżnia się 5 etapów niewydolności nerek (tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja stadiów niewydolności nerek wg National Foundation Kidney Disease.

ETAP		GFR ml/min ⁻¹ /1,73 m ²
I	Uszkodzenie nerek z prawidłową lub podwyższoną GFR	> 90
II	Łagodne upośledzenie funkcji nerek	60 - 89
III	Średnie upośledzenie funkcji nerek	30 – 59
IV	Ciężkie upośledzenie funkcji nerek	15 – 29
V	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 lub dializa

Przyjmuje się, że obniżenie $GFR < 60 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ jest czynnikiem ryzyka u chorych po zawale mięśnia sercowego (5). Wykazano liniową zależność między stopniem zaawansowania niewydolności nerek a powikłaniami sercowo - naczyniowymi (zgon, nagłe zatrzymanie krążenia, ponowny zawał serca, niewydolność serca, udar) (112, 157). Rozpoznana niewydolność nerek jest najsilniejszym czynnikiem rokowniczym śmiertelności odległej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, łagodną i ciężką niewydolnością krążenia (114). Wiadomo, że ponad 50% chorych z PNN umiera z powikłań sercowo-naczyniowych jeszcze przed okresem schyłkowej fazy niewydolności nerek (30). Publikowane dane wykazują, że prawie połowa pacjentów po zabiegu transplantacji nerek ginie z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych pomimo dobrej funkcji nerki przeszczepionej (8, 84, 129). Wykazano także, że leczenie kardiochirurgiczne w grupie chorych dializowanych obarczone jest wyraźnie większym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych – wczesnych i późnych zgonów pooperacyjnych, epizodów krwawienia pooperacyjnego (31, 52, 92, 171).

1.2. Dysfunkcja śródbłonna i „nowe” czynniki ryzyka chorób układu krążenia

Poza uznanymi od wielu lat, wyraźnie zdefiniowanymi, klasycznymi czynnikami ryzyka (Framingham Heart Study) jak hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu), w ostatnich kilku latach opisano szereg nowych. Wśród nich wymienia się czynniki zapalne: białko C-reaktywne, $TNF-\alpha$ i IL-8, wskaźniki prokoagulacyjne (np. fibrynogen, cz. VIIc, cz. VIIIc, D-dimery, interleukina-6, kompleks plazmina-antyplazmina, poziom fibrynogenu, stężenie dimetylargininy symetrycznej i asymetrycznej, podwyższony poziom homocysteiny i malondialdehydu (5, 6, 18, 50, 80, 89, 119, 121, 141, 176). Udowodniono, że podwyższony poziomu czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), jako kolejny czynnik zapalny jest markerem zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo - naczyniowego (107). Badano także związki genotypu (polimorfizm genu KLK1

związanego z poziomem kallikreiny w moczu, towarzyszącego chorobie nadciśnieniowej i niewydolności nerek, polimorfizm ACE I/D) ze stopniem zagrożenia chorobami układu sercowo-naczyniowego (69, 125, 189). Opisano wpływ podwyższonego poziomu leptyny na grubość kompleksu błona wewnętrzna – środkowa, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (125, 192).

W chwili obecnej, standardem w ocenie stopnia zaawansowania i rozległości zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, jest inwazyjne badanie koronarograficzne. Poszukuje się nowych metod badania, identyfikujących osoby z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie narażających pacjentów na ryzyko diagnostyki inwazyjnej. Badania zaburzeń czynności śródbłonna naczyń tętniczych metodami nieinwazyjnymi ułatwiają identyfikację zmian w układzie krążenia we wczesnym, przedklinicznym stadium zaawansowania (143).

Coraz częściej podkreśla się znaczenie zaburzeń funkcji śródbłonna jako podstawowego mechanizmu większości chorób układu sercowo-naczyniowego (8, 50, 90). Dysfunkcja śródbłonna może stanowić zarówno wskaźnik wczesnych zmian miażdżycowych, jak i czynnik patogenetyczny w rozwoju miażdżycy naczyń. Uważa się, że nie jest to wyłącznie pojedyncza warstwa komórek, lecz ważny narząd spełniający funkcje autokrynne, parakrynne i endokrynne, takie jak: regulacja napięcia naczyniowego, wpływ na procesy krzepnięcia i zapalne oraz na proliferację mięśni gładkich (33, 70, 95, 101, 119, 137, 185)

Szereg wazoaktywnych substancji wytwarzanych przez komórki śródbłonna – głównie tlenek azotu, angiotensyna II i endotelina-1 – ma wpływ na tonus i reaktywność ściany naczynia, nasilenie zjawiska adhezji monocytów i leukocytów, aktywacji płytek (70, 95, 185, 193).

Upośledzenie funkcji śródbłonna stanowi wczesny wskaźnik zagrożenia incydentami sercowo-naczyniowymi. Odgrywa ona podstawową rolę w powstawaniu i rozwoju miażdżycy (93, 185). Zaburzenia zdolności śródbłonnopochodnego rozszerzania naczyń w zmienionych miażdżycowo tętnicach, prowadzą do ich zwężania. Dysfunkcja śródbłonna potęguje też tworzenie się wczesnych i późnych zmian miażdżycowych poprzez wzrost adhezji elementów morfotycznych krwi, zwiększone wydzielanie chemokin i przylegania leukocytów, wzrost przepuszczalności komórek, nasilone utlenianie LDL, aktywację płytek, wzrost produkcji cytokin oraz proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Wszystkie opisane wyżej zjawiska stanowią podstawę

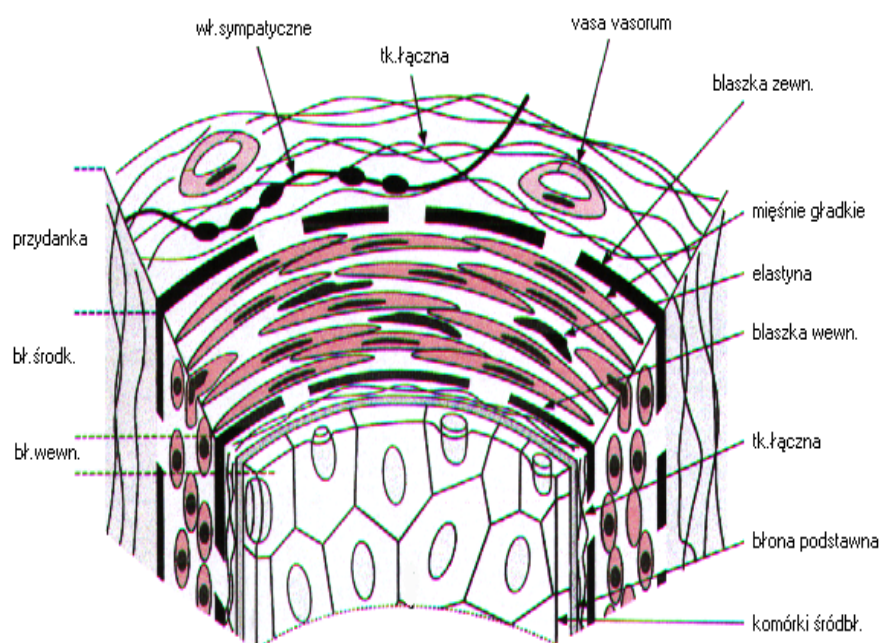
zmian miażdżycowych poprzez wpływ na modulację struktury blaszek miażdżycowych. Wzrasta aktywacja stanu zapalnego oraz podatność na uszkodzenie i pękanie blaszek, postępuje zawężanie światła naczyń (185).

Ocena funkcji śródbłónka opiera się na pomiarach reakcji naczyńniowych na bodźce chemiczne (acetylocholina, tlenek azotu) lub fizyczne (przekrwienie bierne) (70, 90, 185). Morfologiczną konsekwencją dysfunkcji śródbłónka i postępujących zmian strukturalnych jest, między innymi, przebudowa ścian naczyń tętniczych, polegająca na zwiększeniu grubości ściany naczynia i zaburzeniu geometrii naczynia. Zjawiska te, są dostępne ocenie ultrasonograficznej.

1.3. Kompleks błona wewnętrzna – środkowa (IMT) jako nowy czynnik ryzyka

Nieinwazyjną, stosunkowo łatwo dostępną metodą, jest ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa w ultrasonografii tętnic szyjnych (151, 193). Tętnice szyjne wspólne są, pod względem budowy anatomicznej, typowymi tętnicami sprężystymi i budowa ich ścian jest trójwarstwowa (95) (rysunek 1):

- błona wewnętrzna, utworzona przez płaskie komórki śródbłónka pokrywające cienką warstwę tkanki łącznej, zwaną błoną podstawną,
- warstwa środkowa, ograniczona wewnętrzną i zewnętrzną błoną elastyczną z komórkami mięśni gładkich, rozmieszczonymi między włóknami elastyny i kolagenu,
- przydanka, tkanka łączna oddzielająca naczynia od otaczających tkanek, w której zlokalizowane są naczynia zwane vasa vasorum oraz włókna nerwowe regulujące tonus ściany naczynia.



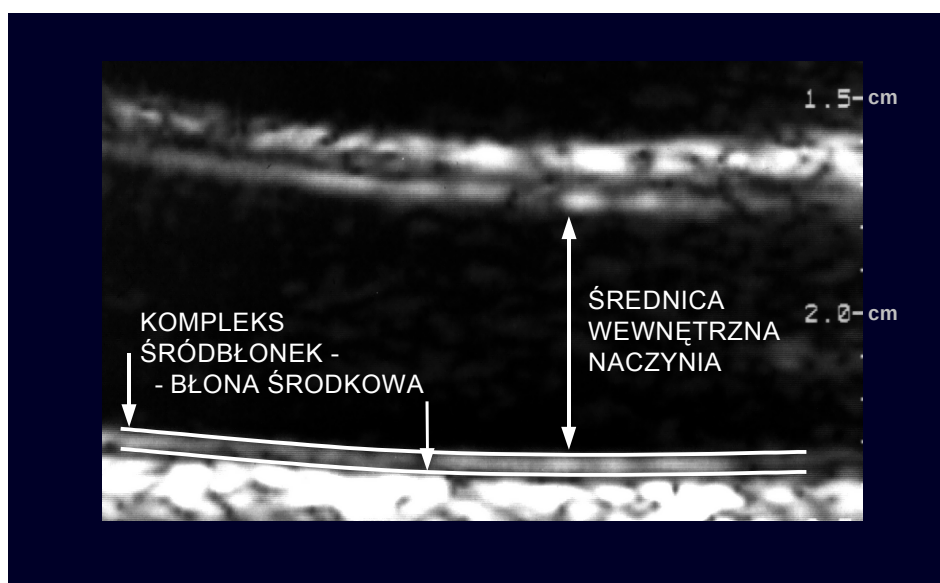
Rysunek 1. Przekrój przez ścianę naczyń tętniczych.

Postęp w możliwościach diagnostycznych ultrasonografii (zwiększona rozdzielczość) sprawił, że od wielu lat jest ona doskonałą metodą całkowicie nieinwazyjnej diagnostyki. Od 1976 r. Amerykański Instytut Ultradźwięków w Medycynie kontroluje aktualny stan wiedzy na temat działania ultradźwięków na tkanki. Obecnie stosowane natężenia są stukrotnie niższe niż wartość oceniona jako nie wywierająca żadnych zmian biologicznych badanych tkanek. Dotychczas nie zaobserwowano żadnych znaczących oddziaływań ultradźwięków na tkanki ssaków (108).

Ze względu na bardzo powierzchowny przebieg, wizualizacja naczyń szyjnych, a szczególnie tętnicy szyjnej wspólnej, jest łatwa, a metoda badania, w większości przypadków, nieuciążliwa dla pacjenta. Technika badania umożliwia ocenę światła i ściany badanego naczynia. Ocena ultrasonograficzna możliwa jest przy wykorzystaniu sond o wysokiej częstotliwości, przeważnie 7,5 – 10 MHz, co zapewnia wysoką rozdzielczość obrazu. Dzięki temu, możliwe jest uwidocznienie niewielkich zmian struktury ściany naczynia. W obrazie ultrasonograficznym pojedyncza warstwa komórek śródbłoka nie jest widoczna jako odrębna struktura, lecz wspólnie z błoną środkową tworzą dobrze wyróżniający się tak zwany kompleks

błona wewnętrzna – środkowa, złożony z części hiper- i hipoechogenicznej. Zewnętrznie położona hiperechogeniczna warstwa odpowiada w usg przydanie naczyń.

Kompleks IMT definiuje się jako odległość od linii „światło naczynia-błona wewnętrzna” do linii „błona środkowa-przydanka” (Rys.2).



Rysunek 2. Obraz tętnicy szyjnej wspólnej z uwidocznieniem kompleksu IMT na ścianie dalszej tętnicy szyjnej wspólnej.

W ostatnich latach, coraz większa ilość aparatów ultradźwiękowych znacznie zwiększyła dostępność nieinwazyjnych technik ultradźwiękowych. W praktyce klinicznej podstawowym wskazaniem do badań ultrasonograficznych naczyń dogłównych jest potrzeba oceny stopnia i rozległości zmian naczyniowych u pacjentów z podejrzeniem zwężenia tętnic, po udarach lub z innymi cechami zaburzenia krążenia mózgowego (108). W badaniach klinicznych i epidemiologicznych widoczne jest rosnące zainteresowanie nie tylko obecnością blaszek miażdżycowych i zwężeń światła naczyń, ale także pomiarem grubości IMT, wykorzystywanym jako niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia i wskaźnik progresji zmian miażdżycowych w innych naczyniach systemowych (19, 28, 42, 71, 82, 116, 152, 156, 165, 178, 188, 190). W prosty, łatwo

dostępny sposób, wczesne nieprawidłowości w morfologii ścian tętnic, mogą być uwidocznione lepiej niż poprzez kosztowną metodę rezonansu magnetycznego lub w tradycyjnej angiografii (16, 83, 133, 160, 186). Są to metody trudniej dostępne, inwazyjne lub kosztowne oraz z szeregiem przeciwwskazań i skutków ubocznych (43, 74, 110, 149, 156, 185).

W badaniu ultrasonograficznym widoczne są nie tylko typowe blaszki miażdżycowe ale także można ocenić zmiany grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) (54, 108, 148). Do tej pory nie ustalono jednak jeszcze jednoznacznych kryteriów różnicujących wczesne etapy tworzenia się blaszki miażdżycowej od reakcji błony wewnętrznej na proces zapalny, takich jak rozplem i przerost włóknisty błony wewnętrznej. Są to zjawiska różniące się lokalizacją, wartością predykcijną zdarzeń sercowo-naczyniowych i czynników ryzyka (9, 180). Blaszkę miażdżycową reprezentują tylko jedną z form zmian organicznych i hemodynamicznych, jako reakcji na bodziec procesu zapalnego, nakładającego się na naturalny proces starzenia. Pierwsze dwa etapy (I, II wg klasyfikacji AHA) tworzenia się blaszki miażdżycowej stanowią minimalne zmiany zapoczątkowane aktywacją komórek śródbłona. Wzmoczona przepuszczalność ścian komórek śródbłona predysponuje do gromadzenia się substancji i komórek zapalnych tworzących tzw. komórki piankowate pod warstwą śródbłonkową (166). Zjawisko to może być widoczne w badaniu ultrasonograficznym jako pogrubienie kompleksu błona wewnętrzna-środkowa. W ocenie ultrasonograficznej obserwuje się podobny obraz, jak przebudowa tych warstw ściany naczynia, spowodowana przerostem elementów strukturalnych błony wewnętrznej, a wywołanej innymi mechanizmami (na przykład przeciążenie ciśnieniowe, objętościowe) (105). Kolejne etapy formowania się blaszki miażdżycowej (III, IV, V) związane są z utworzeniem typowego obrazu ograniczonej zmiany wypukłej z mocno wysyconym echem (193).

W ciągu prawie 20 lat od chwili, gdy Pignoli i wsp. wykazali zgodność ultrasonograficznego i bezpośredniego pomiaru grubości ścian tętnic szyjnych i aorty (140) – pomiar kompleksu IMT stopniowo zyskał równorzędne miejsce wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (120). Metoda badania IMT jest obecnie jedną z nieinwazyjnych metod zalecanych przez American Heart Association do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (12, 137). Jednak w 2001 roku pojawiła się interesująca praca autorów węgierskich, którzy porównali pomiary ultrasonograficzne IMT rozwidlenia tętnicy szyjnej, z wymiarami uzyskanymi w autopsji. Wartości IMT oceniane

ultrasonograficznie były znacząco wyższe w porównaniu z pomiarami z badania histopatologicznego (158).

Ultrasonograficznego pomiaru można dokonywać w tętnicy szyjnej wspólnej, w jej rozwidleniu oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej (40, 138, 156, 178, 190). Większość badań uwzględnia pomiary IMT pobierane obustronnie, ale są też prace sugerujące szybszy rozwój miażdżycy w naczyniach szyjnych po stronie lewej, w porównaniu ze stroną prawą (152). W innych badaniach, oceniano natomiast wyłącznie naczynia po stronie prawej jako bardziej reprezentatywne (67, 167, 168).

Od chwili opublikowania badań Pignoli w 1986 roku, powoli wzrastało znaczenie kompleksu IMT jako wykładnika zmian miażdżycowych naczyń tętniczych i czynnika prognostycznego chorób układu krążenia – głównie choroby wieńcowej i udaru mózgu. Ocenie grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa przypisuje się istotne znaczenie ze względu na podobieństwo budowy anatomicznej ścian tętnic szyjnych do innych dużych naczyń „pojemnościowych” (193). Wykazano, że zmiany kompleksu IMT są reprezentatywne dla patologii ścian pozostałych naczyń tętniczych całego organizmu i mają znaczenie prognostyczne (2, 20, 21, 32, 76, 82, 120, 143, 165).

Początkowo doniesienia o korelacji IMT z różnymi, klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy i chorobami układu krążenia były sprzeczne (24, 34, 94, 117, 156). W 1991 r. Salonen i wsp. analizowali to zjawisko i wskazali na stronniczy dobór pacjentów w metodyce niektórych badań, techniczną niedoskonałość przeprowadzonych analiz jako potencjalną przyczynę tych niezgodności (40, 156). Warto też podkreślić, że do niedawna brak było standaryzacji metody oceny struktur ścian tętnicy szyjnej wspólnej i jej rozgałęzień. Dopiero na kongresie w Mannheim, w maju 2004, podjęto próbę ustalenia zaleceń dotyczących warunków i metody oceny IMT i blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej wspólnej, opuszce i tętnicy szyjnej wewnętrznej (9, 180).

Koniec lat 90-tych przyniósł bardzo liczne doniesienia o przydatności oceny IMT jako wskaźnika świadczącego o obecności nawet wczesnych postaci miażdżycy, i obecnie, grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa jest uznanym, nowym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i chorób naczyń obwodowych (22, 71, 87, 123, 143, 165, 178). Wykazano dodatnią korelację wartości IMT i zmniejszonej rezerwy przepływu wieńcowego u młodych osób, wolnych od klinicznych cech choroby wieńcowej (143). Od około 10 lat wiadomo, że grubość IMT jest markerem stopnia

zaawansowania choroby wieńcowej i koreluje z obecnością klasycznych czynników ryzyka (19, 23, 60, 75, 82, 91, 116, 127, 152, 156, 190). W niektórych badaniach wykazano liniową zależność między grubością kompleksu IMT i liczbą zmienionych miażdżycowo naczyń wieńcowych (11, 61, 82, 88, 145, 156).

Są także doniesienia o przydatności pomiaru grubości kompleksu błona śródkowa-wewnętrzna tętnicy szyjnej wspólnej i aorty przy ocenie zagrożenia chorobą wieńcową u pacjentów przed planowanym zabiegiem chirurgicznym na zastawce. Według Belhassen i wsp. ocenę IMT można wykorzystać do selekcji pacjentów nie wymagających badania koronarograficznego przed zabiegiem kardiochirurgicznym, planowanym z innych powodów, niż operacyjne leczenie choroby wieńcowej (12).

Pierwsze doniesienia o korelacji IMT, ciśnienia tętniczego i choroby nadciśnieniowej, były często sprzeczne lub znajdowano zależności jedynie od wartości ciśnienia skurczowego przy braku zależności dla ciśnienia rozkurczowego. Jednak już w latach 90-tych przeprowadzono szereg badań epidemiologicznych wykazując, że grubość kompleksu IMT jest większa u osób z chorobą nadciśnieniową (9, 19, 37, 43, 85, 116, 144, 151, 154, 156, 177, 190). Spostrzeżono też, że u młodych osób (18 - 45 lat) z granicznymi wartościami ciśnienia, grubość IMT zwiększa się – bez względu na stopień zaawansowania ewentualnych zmian miażdżycowych w naczyniach (53, 138).

Wykazano, że grubość kompleksu IMT była istotnie większa u dzieci (wiek 5-18 lat) rodziców z rozpoznaniem przedwczesnej choroby wieńcowej (36). Stwierdzono także dodatnią zależność wartości IMT, mierzonej w grupie młodych dorosłych, od poziomu cholesterolu ocenianego w dzieciństwie (39). W innym badaniu dużej grupy osób (1040 osób), obciążonych wywiadem rodzinnym przedwczesnego nagłego zgonu lub zawału mięśnia sercowego, nie wykazano jednak korelacji między wartością IMT a obciążającym wywiadem rodzinnym (199). O uznanym znaczeniu „nowego” markera świadczy fakt częstego wykorzystania tego parametru jako punktu końcowego w różnych badaniach klinicznych analizujących progresję miażdżycy i skuteczność leczenia statynami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, beta-blokerami i antagonistami wapnia (19, 29, 55, 60, 67, 71, 116, 132, 190). Analizy przeprowadzone podczas innych badań sugerowały, że zwiększona grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, może stanowić wcześniejszą niż typowa blaszka, fazę miażdżycy (198). Jednak większość badaczy uznaje, że proces pogrubienia kompleksu IMT i powstawanie blaszki miażdżycowej, to zjawiska odrębne i w większości niezależne od siebie (57,199).

1.4. Kompleks IMT w ocenie ryzyka powikłań sercowo – naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Ultrasonografia wysokiej rozdzielczości jest uznana, od lat stosowaną, podstawową metodą oceny układu naczyniowego. Jednakże nie udowodniono jeszcze przydatności tej metody w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów w schyłkowej fazie niewydolności nerek.

W badaniach prowadzonych dotychczas u pacjentów w różnych fazach przewlekłej niewydolności nerek, znaleziono zmienne zależności grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa od wielu schorzeń przewlekłych, jak nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa oraz od licznych parametrów biochemicznych. Opisano brak różnic IMT, po porównaniu osób zdrowych i chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przed fazą schyłkowej niewydolności, nie wymagających jeszcze leczenia nerkozastępczego (153). Nie wykazano różnic grubości IMT zarówno u osób leczonych nerkozastępczo (hemodializowani i leczeni ciągle ambulatoryjną dializą otrzewnową), i we wcześniejszej fazie niewydolności nerek (90). W szeregu innych badań wykazano jednak, że chorzy z niewydolnością nerek, leczeni hemodializą, mieli wyższe wartości IMT w porównaniu z osobami zdrowymi (13, 72, 85, 107, 126, 196). Podobne zależności wykazano dla osób leczonych ciągle dializą otrzewnową (13, 107, 196).

Polscy autorzy z Białegostoku opisali grupę chorych po przeszczepie nerki, u których wartość IMT była znamienne wyższa w porównaniu z grupą osób zdrowych. Ponadto, wykazali oni dodatnią korelację IMT z szeregiem parametrów biochemicznych takich jak poziom hemoglobiny, fibrynogenu, homocysteiny, wartość hematokrytu (27). Suwelak i wsp. nie znaleźli jednak korelacji między poziomem homocysteiny i wartością IMT, u pacjentów po przeszczepie nerki (172).

W wielu doniesieniach wykazano korelację między grubością IMT a wiekiem, stężeniem cholesterolu, BMI, hematokrytem, poziomem hemoglobiny (27, 79, 109, 151, 188, 196). Są też jednak prace, w których takiej zależności nie wykazano ani u chorych z chorobą wieńcową, ani z przewlekłą niewydolnością nerek (40, 72). U osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej wykazano najsilniejszą zależność wartości IMT od wysokiego poziomu glikemii, ocenianej w 2 godziny po posiłku (66).

U chorych leczonych hemodializą stwierdzono zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, które wiązało się z wyższymi wartościami IMT skorelowanymi z podwyższonym poziomem asymetrycznej dimetylargininy (195). W innym badaniu wykazano, że pacjenci leczeni hemodializą i dializą otrzewnową, mają podwyższone wartości czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), korelujące z czasem leczenia nerkozastępczego i ze zwiększoną wartością IMT (107).

Znaleziono także zależność między grubością IMT a obecnością mikroalbuminurii. Nie wykazano wpływu wieku, płci, palenia tytoniu, poziomu lipoprotein na zależność IMT a obecnością mikroalbuminurii (1, 78, 124).

U chorych po przeszczepie nerki udowodniono, że grubość kompleksu IMT koreluje z występowaniem choroby wieńcowej (109). W badaniach osób leczonych hemodializą, w pracy autorów japońskich, wykazano odmienne korelacje wartości IMT i poziomu fosforu w surowicy (77, 111).

Wykazano, że wartość predykcyjna IMT nie ogranicza się do zmian w naczyniach wieńcowych. Podwyższona wartość IMT może być także markerem zagrożenia niedokrwinnym udarem mózgu (40, 127, 165, 188). Analiza danych z badania Rotterdam Study dostarczyła nieco innych danych. Wartość predykcyjna grubości IMT jako pojedynczego, niezależnego czynnika ryzyka udaru mózgu lub choroby wieńcowej, była niewielka, czułość 14% przy 17% dla klasycznych czynników ryzyka, ocenianych łącznie. Parametr IMT miał natomiast istotne znaczenie w całościowej ocenie wielu czynników ryzyka. Podkreślono także wysoką specyficzność IMT, 96% przy 95%, dla klasycznych czynników ryzyka razem (40).

W badaniach grup zdrowych ochotników oraz wśród osób otrzymujących placebo, wykazano roczny przyrost grubości IMT tętnicy szyjnej wspólnej w wielkości 0,006 do 0,030 mm/rok (35, 55, 67). Zjawisko przyrostu IMT zależnego od wieku, zostało potwierdzone w większości badań, w grupach osób z przewlekłą niewydolnością nerek – bez względu na stopień zaawansowania choroby i rodzaj stosowanego leczenia nerkozastępczego (72, 142, 143, 196). Oceniono, że przyrost roczny IMT, większy lub równy 0,034 mm, znacznie zwiększa ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (4).

1.5. Remodeling dużych naczyń i lewej komory serca w przewlekłej niewydolności nerek

Przerost mięśnia sercowego jest znanym, częstym powikłaniem w przewlekłej niewydolności nerek, stwierdzanym w około 75% wśród chorych z PNN (102, 136). Stosunkowo niewiele wiadomo o geometrii i funkcji dużych naczyń oraz korelacji zmian naczyniowych z przerostem serca (104). Pojawiły się pojedyncze prace oceniające zależność zmian strukturalnych lewej komory serca i kompleksu IMT, u osób z przewlekłą niewydolnością nerek w okresie przeddializacyjnym i leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi (13, 97, 104). London i wsp. wykazali dodatnią korelację między przerostem serca i zwiększoną grubością kompleksu błona wewnętrzna-środkowa przy braku zależności obu tych parametrów, ocenianych łącznie, od wieku, płci, BMI i ciśnienia tętniczego (104).

Zmiany morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego, indukowane złożonymi mechanizmami biochemicznymi i hemodynamicznymi w przewlekłej niewydolności nerek, były przedmiotem szeregu opracowań. Remodeling naczyniowy i lewej komory serca, to skutek zaburzeń hemodynamicznych, typowych dla zaawansowanej niewydolności nerek. Uznane znaczenie mają mechanizmy adaptacyjne do niskiego poziomu hemoglobiny: spadek lepkości krwi, powodujący obniżenie oporu obwodowego, poszerzenie światła naczyń, wtórne do hipoksemii, wzrost aktywności współczulnej. Znaczący wpływ na hemodynamikę ma obecność przetoki tętniczo-żylną u chorych hemodializowanych. Istotne znaczenie ma retencja sodu i wody, zjawisko „nocnego” braku spadku ciśnienia (41, 89).

Przebudowa naczyń i mięśnia sercowego, inicjowane są wspólnymi czynnikami patogenetycznymi, głównie przeciążeniem ciśnieniowym i objętościowym. Pamiętać jednak należy, że relacje przyczynowo – skutkowe nie pozostają w tak prostych zależnościach. U podłoża przebudowy w układzie sercowo-naczyniowym, na poziomie komórkowym, leżą genetycznie uwarunkowane relacje między miocytem, fibroblastem i komórką śródbłonna. W ocenie klinicznej, przebudowa serca manifestuje się zmianami kształtu, objętości i masy mięśniowej komory lewej serca, charakteryzującymi się różnymi formami przerostu. Na poziomie tkankowym przebudowa serca zależna jest od zmian komórek mięśniowych, tkanki włóknistej i zaopatrujących je naczyń. W przebudowie koncentrycznej (CR) następuje przegrupowanie włókien mięśniowych, umożliwiające bardziej ekonomiczny skurcz przed fazą kompensacyjnego przyrostu

masy. Rodzaj i czas oddziaływania obciążenia powoduje dalsze zmiany w układzie przestrzennym włókien w ścianie lewej komory oraz przerost podłużny lub poprzeczny kardiomiocytów. W przeroście koncentrycznym większość miocytów układa się ukośnie, a w przeroście odśrodkowym przeważa okrężne ułożenie włókien. Wzrasta synteza białek kurczliwych miocytów i następuje przerost poprzeczny (dominujący w przeroście koncentrycznym) i podłużny kardiomiocytów (jak w przeroście ekscentrycznym). W procesie przebudowy ścian lewej komory serca zaburzona jest także struktura i funkcja tkanki włóknistej. Obciążenie hemodynamiczne stymuluje zwiększoną syntezę kolagenu jako wyraz adaptacji proporcjonalnej do przyrostu masy mięśniowej. W procesie przebudowy struktura przestrzenna włókien kolagenu ulega degradacji (63).

Przebudowa naczyń tętniczych polega na przeroście ściany tętnicy w odpowiedzi na wzrost ciśnienia bocznego (siły ścinające) i zmianie geometrii naczynia (90, 101, 102, 136, 151). Przerost komórek mięśni gładkich i wzrost ilości zewnątrzkomórkowej tkanki łącznej w warstwie środkowej powodują pogrubienie ściany naczynia. Ilość włókien elastycznych zmniejsza się i zaburzony jest ich układ przestrzenny co powoduje zmianę geometrii naczynia. W przewlekłej niewydolności nerek charakterystyczne jest poszerzenie światła tętnicy, nieadekwatne do obciążenia ciśnieniowego i objętościowego. London i wsp. opisują zmienny obraz zaburzeń strukturalnych naczyń typu elastycznego w PNN i przypuszczają, że przeciążenie ciśnieniowe powoduje przerost warstwy środkowej, a wzrost przepływu, czyli przeciążenie objętościowe może powodować zmniejszenie grubości (102).

Od wielu lat podkreślano wagę przerostu i przebudowy mięśnia lewej komory serca jako czynnika rokowniczego w przewlekłej niewydolności nerek (15, 101, 103). Przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych ścian naczyń u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest patologią znaną od wielu lat. Od kilku lat przedmiotem badań jest także zmiana geometrii naczyń tętniczych w przewlekłej niewydolności nerek. Powstają kolejne hipotezy opisujące prawdopodobne mechanizmy tych przemian. Mnogość zjawisk biochemicznych i konsekwencji hemodynamicznych w złożonej patologii schyłkowej niewydolności nerek, powodują stałą konieczność dalszego badania tych procesów.

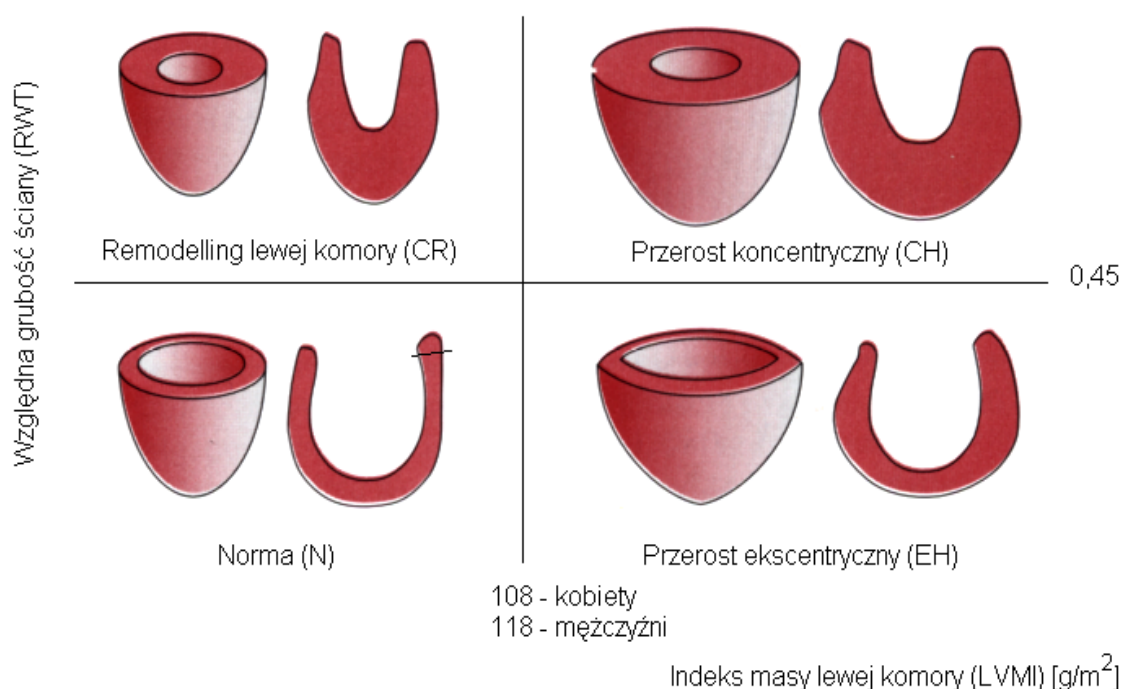
Według Londona, zjawisko przebudowy naczyń i lewej komory serca może być powodowane przeciążeniem objętościowym albo ciśnieniowym (101). Na skutek przeciążenia ciśnieniowego wzrastają wartości systemowego ciśnienia skurczowego, co powoduje kaskadę zdarzeń biochemicznych, prowadzących do nowotworzenia miofibrilli. Wskutek tych procesów ściana mięśnia lewej komory serca ulega pogrubieniu – rozwija się przerost koncentryczny. Przeciążenie objętościowe w pierwszym rzędzie powoduje podwyższenie wartości systemowego ciśnienia rozkurczowego. Zjawisko to stymuluje powstawanie nowych sarkomerów i poszerzenie wymiaru lewej komory. Wtórnie nakładające się przeciążenie skurczowe powoduje wcześniej opisany efekt zwiększenia grubości ściany – ostateczną konsekwencją jest przerost ekscentryczny. Podobnie, przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe, powodują analogiczne zjawiska przebudowy w układzie naczyń tętniczych. Przeciążenie ciśnieniowe powoduje wzrost grubości ściany naczynia, a wskutek przeciążenia objętościowego, początkowo poszerza się światło tętnicy z wtórnym przerostem ściany.

Wspólny szereg procesów patogenetycznych dla zjawiska przebudowy naczyń i mięśnia sercowego, potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu oceniającym zmienność IMT u osób z kardiomiopatią przerostową pierwotną i wtórną, w przebiegu choroby nadciśnieniowej. U chorych z pierwotną kardiomiopatią nie stwierdzono związku zaburzeń geometrii lewej komory z grubością kompleksu błona wewnętrzna-środkowa. Wyraźnie dodatnią korelację IMT i grubości ścian lewej komory wykazano u pacjentów z nadciśnieniem (128).

Knight i wsp. podkreślają rolę tzw. czynników zapalnych w patogenezie patologicznych zmian morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego (89).

Od lat obserwowane są zmiany geometrii i funkcji lewej komory serca u osób z przewlekłą niewydolnością nerek, a szeroko dostępnym, nieinwazyjnym i wiarygodnym sposobem oceny jest echokardiografia z oceną w prezentacji M-mode, 2-D jak i dopplerowskim pomiarem przepływu przez zastawki serca. W grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano większą częstość występowania skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca, zwapnienia w płatkach zastawek i w aparacie podzastawkowym (u około 50% pacjentów), przerost mięśnia lewej komory. Opisywane są też zmiany w postaci złogów wapnia w układzie bódźco-przewodzącym, doprowadzające najczęściej do bloku A-V I stopnia, a także do zaawansowanych stopni bloku A-V, a nawet do incydentów nagłej śmierci sercowej (155).

Jak już wspomniano, echokardiografia jest uznaną, nieinwazyjną metodą wczesnego wykrywania przerostu, zaburzeń czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Badanie echokardiograficzne, ze względu na nieinwazyjność, powtarzalność i obecnie szeroką dostępność, znajduje szerokie zastosowanie w ocenie klinicznej pacjentów z PNN. Takie zmiany jak przerost mięśnia sercowego, rozstrzeń lewej komory, zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej, mają znaczenie prognostyczne śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej (37), jak też u chorych z PNN (13, 62, 96, 100, 101, 103, 118, 151, 170). Badanie echokardiograficzne umożliwia stosunkowo łatwy pomiar grubości ścian, wewnętrznego wymiaru światła lewej komory. Możliwe jest więc obliczenie masy lewej komory a także ocena formy zaburzeń geometrii lewej komory. Są to ważne parametry, służące do oceny aktualnego stanu mięśnia sercowego i prognozowania zagrożenia incydentami sercowo-naczyniowymi (151, 177, 96). Indeks masy lewej komory (LVMI) i wskaźnik względnej grubości ścian (RWT), można zastosować do ustalenia formy geometrii lewej komory (56), (rysunek 3).

Rysunek 3. Formy geometrii lewej komory serca.

Czułość i swoistość echokardiograficznej oceny przerostu mięśnia lewej komory serca przewyższa inne, powszechnie dostępne i uznane metody, takie jak badanie ekg. Nową, dokładną metodą oceny masy LK jest rezonans magnetyczny, jednak jest to metoda droga i obecnie jej dostępność jest ograniczona (100).

W badaniach przeprowadzonych w grupach osób starszych i pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, wykazano dodatnią korelację IMT z obecnością przerostu lewej komory i wskazano na wartość predykcyjną tych parametrów w ocenie zagrożenia przewlekłą chorobą wieńcową (134, 145). Na zjawisko remodelingu ścian naczyń tętniczych i mięśnia lewej komory może mieć wpływ, między innymi, dysfunkcja śródbłonna, wywołana podwyższonym poziomem czynników zapalnych (134, 163).

Zwielokrotnione zagrożenie powikłaniami sercowo-naczyniowymi wśród badanej grupy chorych z PNN zwiększa rolę skrupulatnego monitorowania stanu ich układu krążenia. Możliwość oceny zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym całkowicie nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi, jak echokardiografia i ultrasonografia dużych naczyń, stwarza możliwość lepszej

identyfikacji osób szczególnie zagrożonych i wymagających bardziej agresywnego leczenia rozpoznanych zaburzeń.

Obecnie nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o przydatność tzw. „nowych” czynników ryzyka chorób układu krążenia, w ocenie zagrożenia u pacjentów w różnych fazach niewydolności nerek. Niewiele jest doniesień oceniających pomiar IMT jako czynnika rokowniczego u chorych w schyłkowej fazie niewydolności nerek. Brak też danych porównujących grubość warstwy błony wewnętrznej i środkowej przy stosowaniu różnych metod leczenia nerkozastępczego. Dlatego podjęto próbę określenia zależności IMT oraz geometrii lewej komory – „nowego” i tradycyjnego czynnika ryzyka sercowo – naczyniowego w grupie chorych szczególnie zagrożonych dysfunkcją wszystkich struktur układu sercowo-naczyniowego.

2. CELE PRACY

Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek to grupa pacjentów szczególnie zagrożonych wystąpieniem niekorzystnych zmian w układzie krążenia. Grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa jest jednym z nowych markerów ryzyka. Przerost lewej komory serca jest uznanym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym powikłań sercowo – naczyniowych, zarówno w populacji ogólnej jak i wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Mając powyższe na uwadze postanowiłam przeprowadzić badania w celu:

1. oceny grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa tętnicy szyjnej wspólnej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych trzema różnymi metodami nerkozastępczymi,
2. określenia przerostu i form zaburzeń geometrii lewej komory serca u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek w zależności od rodzaju leczenia nerkozastępczego,
3. poszukiwania związku między grubością kompleksu IMT a zaburzeniami geometrii lewej komory serca,
4. ustalenia, czy rozpoznanie choroby wieńcowej i innych postaci miażdżycy tętnic u pacjentów z PNN koreluje z grubością kompleksu IMT,
5. odpowiedzi na pytanie czy IMT pozostaje w korelacji ze współistniejącymi schorzeniami dodatkowymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca.

3. MATERIAŁ I METODA

3.1. Badana grupa pacjentów

Badaniem objęto 144 pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku. Badano chorych w schyłkowej fazie niewydolności nerek, poddanych terapii trzema różnymi metodami leczenia nerkozastępczego: hemodializą (HD), ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) i po przeszczepie nerki (PN).

W grupie chorych leczonych hemodializą oceniono 56 chorych (37 mężczyzn i 19 kobiet) w wieku 19 do 89 lat – średnia wieku wynosiła $52,5 \pm 15$ lat. Czas leczenia hemodializą wynosił od 2 do 240 miesięcy. Przyczyną przewlekłej niewydolności nerek było: kłębkowe zapalenie nerek - w 16 przypadkach, nefropatia cukrzycowa - w 10, powikłania narządowe w przebiegu choroby nadciśnieniowej - w 2, odmiedniczkowe zapalenie nerek na tle kamicy nerkowej - w 5, oraz refluks pęcherzowo – moczowodowy - u 1 chorego, wielotorbielowatość nerek i wątroby - u 4 pacjentów, wrodzona wada nerek (agenezja, dysplazja nerek) - u 3, oraz pojedyncze przypadki niewydolności nerek w przebiegu tocznia układowego, szpiczaka mnogiego, po niesterydowych lekach przeciwzapalnych, po nefrektomii z powodu guza Wilmsa, nieodwracalna niewydolność nerek w przebiegu wstrząsu krwotocznego oraz marskość nerek spowodowana miażdżycą dużych naczyń – rozległym rozwarstwieniem aorty. U 9 pacjentów nie udało się ustalić etiologii przewlekłej niewydolności nerek.

W późniejszym terminie, po zakończeniu badań przedstawionych w tej pracy, 25 pacjentów leczonych hemodializą zostało zakwalifikowanych do przeszczepu nerki.

Do grupy pacjentów po przeszczepie nerki zaliczono 50 osób (36 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku 21 do 73 lat - średnio $48,6 \pm 14$ lat. Czas od udanej transplantacji do badania wynosił od 3 do 156 miesięcy. Najczęstszą przyczyną PNN w tej grupie chorych było: kłębkowe zapalenie nerek – 25 chorych, nefropatia cukrzycowa – 4, odmiedniczkowe zapalenie nerek (kamica, refluks) – 7, nefropatia nadciśnieniowa – 3,

zwyrodnienie torbielowate – 3 oraz pojedyncze przypadki zwężenia tętnicy nerkowej, dna moczanowa, toksyczne uszkodzenie nerek. Nie ustalono etiologii u 5 chorych tej grupy.

Trzecią grupę ocenianych chorych stanowiło 38 osób leczonych ciągle dializą otrzewnową (20 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku 27 do 74 lat, średnio $51,74 \pm 13$ lat. Leczenie nerkozastępcze tą metodą trwało od 2 do 118 miesięcy. Ustaloną przyczyną choroby nerek było kłębkowe zapalenie nerek w 11 przypadkach, nefropatia cukrzycowa – 9, nefropatia niedokrwienowa – 5, nefropatia nadciśnieniowa – 4, odmiedniczkowe zapalenie nerek – 2, wrodzona wada nerek (hipoplazja) – 1, wielotorbielowatość nerek i wątroby – 1, a u pozostałych 5 osób nie ustalono etiologii.

Po zakończeniu badań analizowanych w tym opracowaniu, u 8 pacjentów wykonano transplantację nerki, jeden pacjent wymagał zmiany leczenia nerkozastępczego na hemodializę, jedna pacjentka zmarła po 6 miesiącach od badania.

Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników, przeważnie rekrutujących się spośród pracowników i studentów Akademii Medycznej w Gdańsku i Politechniki Gdańskiej. 31 kobiet i 13 mężczyzn ze średnią wieku $51,7 \pm 9,3$ lat. U osób tych nie rozpoznawano przewlekłych chorób układu krążenia i nerek, cukrzycy i innych chorób metabolicznych.

Wszystkie badane grupy osób leczone różnymi metodami leczenia nerkozastępczego (CADO, HD, PN) nie różniły się wiekiem między sobą i w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 2)

Tabela 2. Wiek i płeć badanych osób z przewlekłą niewydolnością nerek i w grupie kontrolnej oraz liczebność w badanych grupach.

grupa	wiek (lata)		liczba osób		
	średnio	zakres	kobiety	mężczyźni	razem
CADO	$51,7 \pm 12,9$	27 – 74	18	20	38
HD	$52,5 \pm 15,5$	19 – 79	19	37	56
PN	$48,6 \pm 13,5$	21 – 73	14	36	50
Grupa kontrolna	$51,7 \pm 9,4$	20 - 72	31	13	44

CADO – chorzy leczeni dializą otrzewnową

HD – chorzy leczeni hemodializą

PN – chorzy po zabiegu przeszczepienia nerki

Czas leczenia nerkozastępczego wynosił w grupie CADO średnio 31,68 miesięcy, w grupie HD średnio 41,21 miesięcy i w grupie PN 53,35 miesięcy. Średnie wartości czasu leczenia różnią się istotnie i w grupie CADO są najkrótsze, w grupie po PN najdłuższe (tabela 3).

Tabela 3. Czas leczenia nerkozastępczego w grupach pacjentów z PNN.

grupa	czas leczenia /miesiące/		
	średnio	minimum	maximum
CADO	32	2	118
HD	41	2	240
PN	53	3	156

CADO < HD (Exp. Distr. $\theta_0 = 1/32$; $X[56] = 1/41$; $p < 0,024$)

HD < PN (Exp. Distr. $\theta_0 = 1/41$; $X[50] = 1/53$; $p < 0,026$)

Stosując kryterium mediany, w każdej z badanych grup osób z PNN leczonych nerkozastępczo, wydzielono podgrupy z dłuższym i krótszym czasem leczenia. W podgrupie krócej leczonych metodą dializy otrzewnowej, znalazły się osoby dializowane krócej niż 21 miesięcy, chorzy leczeni powyżej 22 miesięcy, stanowili podgrupę leczonych dłużej. Pacjentów z grupy leczonej hemodializą podzielono na leczonych krócej niż 24 miesiące i dłużej niż 25 miesięcy. W grupie po przeszczepie nerki, podgrupę krócej leczonych, stanowiły osoby mniej niż 39 miesięcy po zabiegu przeszczepienia nerki, a osoby powyżej 40 miesięcy od przeszczepu, zostały zaliczone do podgrupy z dłuższym czasem leczenia.

U chorych leczonych hemodializą i dializą otrzewnową adekwatność dializy oceniano za pomocą parametru Kt/V , który dla grupy pacjentów hemodializowanych wyniósł $1,4 \pm 0,62$, a dla leczonych dializą otrzewnową, $2,47 \pm 0,27$.

3.2. Metody badań

3.2.1. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych

Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych i echokardiograficzną ocenę morfologii lewej komory serca wykonałam w Pracowni Echokardiografii Zakładu Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń AMG aparatem HP Sonos 2000. Do oceny tętnic szyjnych używałam sondy liniowej 7,5/5,5 MHz z możliwością pochylania wiązki ultradźwiękowej.

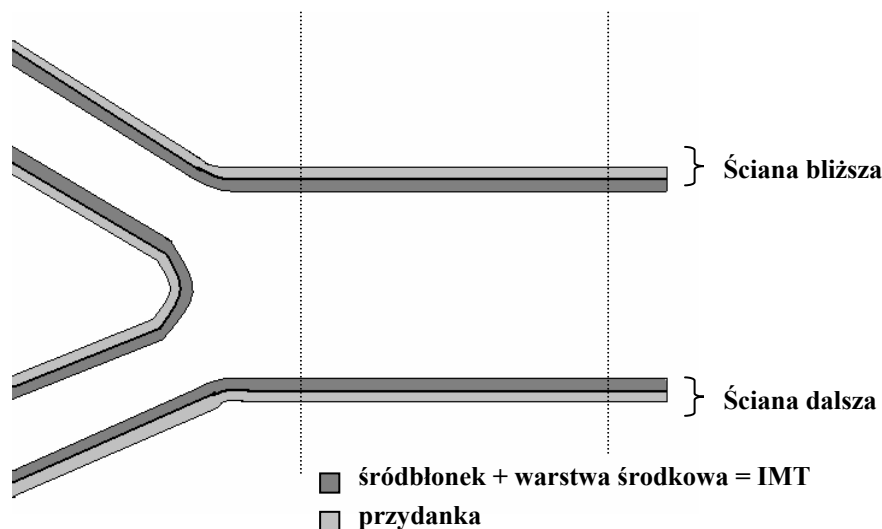
U chorych leczonych HD pomiary były wykonywane w dniach między dializami. Pacjenci z grupy CADO byli badani w stanie wypełnienia otrzewnej płynem dializacyjnym – przed kolejną wymianą płynu.

Badano obie tętnice szyjne wspólne, prawą i lewą, w pozycji leżącej na plecach z wykorzystaniem dwóch sposobów dostępu:

- przedni z lekkim odgięciem głowy do tyłu,
- tylnoboczny zza mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego przy skręceniu szyi w stronę przeciwną do badanej.

Sondę orientowano w taki sposób aby przebieg badanego naczynia był równoległy do płaszczyzny głowicy, a wiązka ultradźwięków padała prostopadle do ścian naczynia. W prezentacji 2D widoczne są obie ściany tętnicy i jej światło, jednak pomiar na ścianie dalszej jest uznawany za obarczony mniejszym błędem (108, 133, 140, 168, 180, 193). Za grubość kompleksu błona wewnętrzna i środkowa przyjąłam odległość między pierwszą linią hiperechogenną strukturą od strony światła naczynia a drugą linią oddzielającą błonę środkową od przydanki (108, 140, 193) (rysunek 4).

Rysunek 4. Sposób pomiaru grubości IMT tętnicy szyjnej wspólnej (schemat).



Ocenę tętnicy szyjnej wspólnej (CCA) przeprowadzono w prezentacji B-mode i z wykorzystaniem trybu Dopplera, według następującego schematu, kolejno dla prawej i lewej strony:

- uzyskano lokalizację CCA z dostępu przedniego z uzyskaniem obrazu najczęściej przez „okno” żyły szyjnej wewnętrznej,
- oceniano morfologię ściany tętnicy w projekcji podłużnej z redukcją pola widzenia do niezbędnego minimum z obrazowaniem jednoogniskowym na głębokości 40 mm i z możliwie niskim poziomem wzmocnienia,
- oceniano prędkość przepływu w widmie dopplerowskim i w badaniu z kolorem w końcowym odcinku CCA,
- wielokrotnie mierzono (16-26 punktów pomiarowych) grubość kompleksu IMT ściany dalszej na odcinku CCA od 1 do 3 cm przed miejscem podziału na tętnicę szyjną zewnętrzną i wewnętrzną, w odcinkach wolnych od blaszek miażdżycowych (140, 180),
- opisaną procedurę powtórzono dla dostępu tylnobocznego po tej samej stronie.

Pomiary grubości kompleksu IMT wykonywano manualnie na obrazie zatrzymanym w fazie rozkurczu serca (w punkcie załamek R w ekg), w części tętnicy wolnej od typowych blaszek miażdżycowych (blaszki miażdżycowe zdefiniowano jako echogeniczne zmiany wystające do światła naczynia lub zwiększające grubość jego ściany o 50% w stosunku do segmentów sąsiadujących). U każdego pacjenta oceniono 40 do 60 punktów pomiarowych łącznie po każdej stronie, a jako grubość błony wewnętrznej i środkowej do dalszych analiz przyjęto średnią arytmetyczną z każdej projekcji. Uzyskane wartości IMT uśredniono oddzielnie dla każdej z tętnic szyjnych wspólnych, prawej i lewej (IMT śr.), a w dalszej analizie uwzględniono liczbę wyższą (IMT max.) podobnie jak Stompór, Zoccali, Guerin (65, 170, 194).

W dwóch przypadkach odstąpiono od badania naczyń szyjnych z powodu złej tolerancji ułożenia ciała optymalnego dla procedury badania (zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe stawów kręgosłupa w odcinku szyjnym i piersiowym). Ze względu na trudności techniczne przy wykonywaniu badania w pozycji siedzącej (zła stabilizacja głowy) – osoby te nie zostały zakwalifikowane do badania. U żadnego z badanych nie wywołano objawów ubocznych w postaci skutków presji na zatokę tętnicy szyjnej wspólnej – w tym celu szczególnie starannie dobierano miejsce i siłę przyłożenia głowy.

Wszystkie obrazy i dokonane pomiary archiwizowano na kasie VHS.

3.2.2. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonałam w Pracowni Echokardiografii Zakładu Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń AMG aparatem HP Sonos 2000 za pomocą sondy kątowej 2,5/2,0 MHz.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami AHA, wymiary ocenianych struktur lewej komory serca pobierałam stosując projekcję przymostkową z obrazem 2-D oraz wykorzystując zapis w prezentacji M-mode, na poziomie nici ścięgniastych, tuż poniżej poziomu zastawki mitralnej. W dalszej analizie posługiwałam się wartością średnią wymiarów pobranych z pięciu kolejnych cykli serca z najlepszą wizualizacją linii wsierdzia.

Mierzono:

- wymiar rozkurczowy i skurczowy lewej komory (LVDD i LVSD),
- grubość przegrody i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (IVD i PWD).

Obliczono masę lewej komory serca (LVM) według wybranego wzoru konwencji Penna, najlepiej korelującego z wynikami badań autopsyjnych (44):

$$LVM (g) = 1,04 \times [(LVDD+IVD+PWD)^3 - LVDD^3] - 13,6.$$

Zaszeregowania do jednej z czterech form geometrii lewej komory dokonano przy wykorzystaniu następujących parametrów:

- wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) obliczono według wzoru:

$$LVMI (g/m^2) = LVM / BSA,$$

- względna grubość ściany lewej komory serca (RWT) była obliczona w sposób następujący:

$$RWT = (2 \times PWD) / LVDD,$$

- skorygowaną grubość ścian lewej komory (RWTc) obliczono analogicznie:

$$RWTc = (IVSD + PWD) / LVDD.$$

Na podstawie uzyskanych wskaźników LVMI, RWT pogrupowano badanych pacjentów z uwzględnieniem czterech form geometrii lewej komory (wg Ganau i Devereux):

- przebudowa koncentryczna (CR)
- przerost koncentryczny (CH)
- przerost ekscentryczny (EH)
- forma prawidłowa (N)

Za graniczne wartości RWT i LVMI przyjęto odpowiednio 0,44 dla RWT i 108 g/m² u kobiet i 118 g/m² u mężczyzn dla LVMI (56).

Frację wyrzutu lewej komory (EF) obliczono automatycznie przez rutynowe oprogramowanie aparatu echokardiograficznego wg standardowego wzoru:

$$EF (\%) = 100 \% \times (LVEDV - LVESV) / LVEDV,$$

gdzie LVEDV i LVESV to odpowiednio: objętość końcoworozkurczowa i objętość końcowoskurczowa lewej komory.

Innym sposobem oceny zaburzeń morfologii lewej komory jest prosta klasyfikacja, stosowana w codziennej praktyce klinicznej, opierająca się na pomiarze grubości przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory (IVD i PWD). W ten sposób, chorzy z PNN leczeni różnymi metodami nerkozastępczymi, zostali podzieleni na następujące grupy:

- przerost koncentryczny (K) z przekroczeniem ustalonej normy 1,1 cm w pomiarze przegrody i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu,
- niesymetryczny przerost przegrody (NS) z przekroczeniem normy 1,1 cm grubości przegrody międzykomorowej w rozkurczu,
- forma prawidłowa (P), bez zaburzeń grubości ścian lewej komory.

3.2.3. Parametry antropometryczne i pomiar ciśnienia tętniczego u wszystkich chorych z PNN oraz w grupie kontrolnej

Do analizy statystycznej w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych CADO i po PN zmierzono ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej za pomocą manometru rtęciowego, po 15 minutach odpoczynku, w dniu badania ultrasonograficznego. W grupie pacjentów hemodializowanych, ze względu na liczne wahania ciśnienia tętniczego w krótkich odstępach czasu, dla celów tej pracy przyjęto wartość średnią pomiarów ciśnienia tętniczego przed i po zabiegach hemodializy w ciągu tygodnia, w którym wykonywano badania ultrasonograficzne. Obliczono wartość średnią ciśnienia tętniczego (MAP) i ciśnienie tętna (PP) według wzorów:

$$\text{MAP} = \text{SBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP}) \text{ (mmHg)}$$

$$\text{PP} = \text{SBP} - \text{DBP} \text{ (mmHg)}.$$

Do obliczenia indeksu masy ciała (BMI) i powierzchni ciała (BSA) u pacjentów leczonych hemodializą, przyjęto wartość średnią wyliczoną z pomiarów masy

ciała w ciągu tygodnia. U pacjentów leczonych CADO uwzględniono tzw. suchą wagę (po całkowitym opróżnieniu jamy otrzewnowej z płynu), u pacjentów po przeszczepie nerki przyjęto aktualną masę ciała w dniu badania.

$$\text{BMI} = W / H^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

W – waga (kg)

$$\text{BSA} = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84 \text{ (m}^2\text{)}$$

H – wzrost (m)

71,84 – stały współczynnik

W analizie wartości BMI, wzrostu, wagi nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami chorych (CADO, HD, PN), a grupą kontrolną zbadanych osób zdrowych. Parametry te nie różniły się także po porównaniu grup badanych chorych (CADO, HD, po PN) między sobą. Wyjątek stanowili pacjenci leczenia hemodializą, których BMI było istotnie niższe niż pacjentów leczonych dializą otrzewnową (test U; U=785,0; p<0,023). Wartości BMI, wzrostu i wagi we wszystkich grupach badanych osób zawarto w tabeli 4.

Tabela 4. Wybrane parametry antropometryczne w grupach chorych z PNN i w grupie kontrolnej.

	CADO	HD	PN	Gr.kontr.	p
BMI (kg/m²)	25,77 ±3,72	24,25 ±3,99	25,04 ±3,59	24,71 ±4,13	n.s.
wzrost (cm)	167,21 ±7,98	169,23 ±10,07	170,76 ±7,79	167,73 ±8,68	n.s.
waga (kg)	71,56 ±10,83	70,09 ±13,96	72,84 ±11,32	69,52 ±14,48	n.s.

BMI – wskaźnik masy ciała

3.2.4. Leki hipotensyjne i hipolipemiczne stosowane w grupach chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi

Nadciśnienie tętnicze było najczęściej rozpoznawanym schorzeniem w badanej grupie pacjentów z PNN – prawie 82%. Poddano analizie także rodzaj stosowanego leczenia hipotensyjnego. W największym odsetku podawano β-blokery (przeważnie metoprolol, bisoprolol, rzadziej carvedilol), a w następnej kolejności blokery kanału wapniowego i inhibitory konwertazy angiotensyny, najrzadziej, u około 20% osób,

α -blokery. Statyny stosowano u 38% wszystkich chorych z PNN. Pacjenci po zabiegu przeszczepienia nerki wymagali takiego leczenia najczęściej bo w 52% (tabela 5).

Tabela 5. Częstość stosowanego leczenia hipotensyjnego i hipolipemicznego u chorych z PNN leczonych nerkozastępczo.

grupa leków	GRUPA chorych z PNN (liczba osób, %)			
	CADO 38	HD 56	PN 50	Razem 144
β-blokery	28 (73,7%)	39 (67,6%)	43 (86%)	110 (76%)
Ca-blokery	16 (42,1%)	30 (53,6%)	34 (68%)	80 (55%)
α-blokery	4 (10,5%)	11 (19,6%)	12 (24%)	27 (19%)
ACEI	19 (50%)	19 (33,9%)	26 (52%)	64 (44%)
statyny	17 (44,7%)	12 (21,4%)	26 (52%)	55 (38%)

3.2.5. Badania laboratoryjne

Do analizy wykorzystano następujące parametry biochemiczne i morfologiczne, oznaczone w okresie 10 dni poprzedzających lub następujących po wykonanych badaniach ultrasonograficznych:

- cholesterol całkowity
- frakcja HDL cholesterolu
- glikemia na czczo
- kreatynina
- wapń
- fosfor
- parathormon
- białko całkowite
- albumina
- hemoglobina
- erytrocyty

3.2.5.1. Poziomy lipidów

Wartość średnia poziomu cholesterolu całkowitego nieco przekraczała granice normy we wszystkich grupach badanych osób z przewlekłą niewydolnością nerek. U osób leczonych dializą otrzewnową stwierdzono znamienne wyższy poziom cholesterolu całkowitego – 232,7 mg/dl vs 199,9 mg/dl w grupie osób zdrowych (test U; $p \leq 0,01$). Średnie wartości frakcji HDL-cholesterolu u osób z PNN leczonych trzema różnymi metodami nerkozastępczymi nie różniły się istotnie w porównaniu ze średnim poziomem tego parametru u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Wśród grup badanych pacjentów z PNN istotnie najwyższy poziom HDL odnotowano u chorych w grupie po PN – średnio 56,9 mg/dl (test U; $p \leq 0,05$). W grupie CADO i HD wartości HDL wynosiły odpowiednio 49,9 i 50,4 mg/dl i nie różniły się między sobą (tabela 6).

Tabela 6. Średni poziom cholesterolu całkowitego i frakcji HDL cholesterolu we wszystkich grupach chorych z PNN leczonych nerkozastępczo w porównaniu z grupą kontrolną.

	CADO	HD	PN	gr.kontr.	p
Chcałk. (mg/dl)	232,7±60,2 *	214,6±63,7	210,5±52,1	199,9±35,2 *	< 0,05*
HDL (mg/dl)	49,9±9,5●	50,4±18,5●●	56,9±20,4●/●●	51±11,2	n.s.

* CADO vs grupa kontrolna (test U; $p \leq 0,05$)

● CADO vs PN (test U; $p \leq 0,05$)

●● HD vs PN (test U; $p \leq 0,025$)

2.5.2. Poziom glukozy

Średni poziom glukozy na czczo we wszystkich grupach osób z PNN był istotnie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną i wyraźnie przekraczał górną granicę normy tj. 110mg/dl w grupie CADO, a w niewielkim stopniu w grupie HD. Wartości glukozy porównywane pomiędzy grupami chorych z PNN leczonych metodami nerkozastępczymi różniły się istotnie w porównaniu grupy CADO i po PN (tabela 7).

Tabela 7. Średni poziom glukozy we wszystkich grupach chorych z PNN w porównaniu z grupą kontrolną.

	CADO	HD	PN	Gr.kontr.	p
Glu (mg/dl)	128,6 ± 65,4 *	112,9 ± 48,9	105,2 ± 42,9 *	88,5 ± 10,8	< 0,02

p - różnica poziomu glukozy między grupą CADO, HD i po PN a grupą kontrolną (test U; p < 0,02)

* - różnica poziomu glukozy między grupą CADO a po PN (test U; p < 0,034)

3.2.5.3. Wartości hemoglobiny i poziom erytrocytów

Średnie wartości hemoglobiny (Hb) i liczby erytrocytów (RBC) były istotnie niższe w każdej z badanych grup chorych w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiły: średnio Hb 11,43 ± 1,24 g/dl i RBC 3,6 ± 0,4 T/dl w grupie CADO; Hb 11,07 ± 1,42 g/dl i RBC 3,5 ± 0,5 T/dl w grupie HD; Hb 12,65 ± 1,94 g/dl i RBC 4,0 ± 0,7 T/dl w grupie PN. Różnice te osiągnęły wartości znamienne statystycznie (test U; p < 0,001). Wśród osób chorych średnie wartości Hb i RBC były istotnie wyższe w grupie PN, natomiast porównywalne w grupie CADO i HD (tabela 8).

Tabela 8. Średni poziom hemoglobiny i erytrocytów we wszystkich grupach badanych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz w grupie kontrolnej.

	CADO	HD	PN	Gr.kontr.	p •
Hb (g/dl)	11,43 ± 1,24	11,07 ± 1,42	12,65 ± 1,94*	14,13 ± 0,89	< 0,001
RBC (T/l)	3,64 ± 0,37	3,55 ± 0,55	4,04 ± 0,71 ♦	4,44 ± 0,43	< 0,001

p • poziom istotności dotyczący porównania wartości Hb i RBC między każdą z grup chorych z PNN a grupą kontrolną

* HD < PN (test U; U=720; p < 0,001)

CADO < PN (test U; U=515,5; p < 0,001)

♦ HD < PN (test U; U=822; p < 0,001)

CADO < PN (test U; U=620,5; p < 0,006)

3.2.5.4. Poziom kreatyniny

Średni poziom kreatyniny w grupach CADO i HD był znacząco wyższy od wartości prawidłowych. Między grupami chorych dializowanych obiema metodami – HD i CADO nie było istotnych różnic poziomów kreatyniny (tabela 9).

Tabela 9. Średni poziom kreatyniny w grupach chorych z PNN leczonych CADO, HD i po PN.

	CADO	HD	PN	p
Kreatynina (mg/dl)	9,19 ±2,04	9,76 ±1,95	1,89 ±0,64	< 0,001*

* dla PN vs HD i PN vs CADO (test U)

3.2.5.5. Poziom białka i albuminy

Chorzy z wszystkich trzech badanych grup mieli porównywalne średnie wartości białka całkowitego. Wykazano znamienne różnice między grupami HD i po PN (test U; U=1044,0; p<0,024). Poziom albumin był znamienne wyższy w grupie PN, natomiast był istotnie niższy w grupie CADO (test U; U=652,5; p<0,012) i w grupie HD (test U; U=1023,5; p<0,017) (tabela 10).

Tabela 10. Średnie wartości białka i albuminy w grupach chorych z PNN leczonych CADO, HD i po PN.

	CADO	HD	PN
białko całk. (mg/dl)	68,5 ±8,32 *	66,29 ±7,94	68,59 ±9,91 *
albumina (mg/dl)	39,08 ±5,02 •	39,84 ±4,35 ••	41,44 ±6,63 •/••

* HD vs PN (test U; p < 0,024)

• CADO vs PN (test U; p < 0,012)

•• HD vs PN (test U; p < 0,017)

3.3. Metody statystyczne

W pierwszym etapie analizy statystycznej zebrany materiał badawczy został poddany procedurom klasyfikacyjnym. W ustalaniu kategorii opierano się na pochodzących z literatury informacjach o normach lub innych wnioskach teoretycznych dotyczących badanej wielkości. W przypadku braku informacji tego typu, stosowano procedurę statystyczną opartą na medianie i ewentualnie kwartylach. W konsekwencji, większość zaobserwowanych pomiarów otrzymało etykiety oznaczające przekroczenie wartości badanej cechy w stosunku do wartości normy lub mediany.

Drugi etap dotyczył obliczenia podstawowych statystyk opisowych badanych zmiennych. Niemal zawsze były podawane wartości średnie jako podstawowa miara położenia i odchylenie standardowe jako miara rozrzutu. Zwykle podawano również liczbę pomiarów. Niektóre z wyników zostały zilustrowane odpowiednimi wykresami.

Następnie zastosowano szereg testów statystycznych pozwalających na decyzję statystyczną o wpływie i wzajemnej zależności rozpatrywanych cech badawczych. Wstępnie przeprowadzono testowanie zgodności rozkładów z rozkładem normalnym i na ogół otrzymano decyzję o odrzuceniu zgodności. Wyniki tego testowania nie zostały zamieszczone w pracy. W niektórych przypadkach (długość czasu leczenia), zweryfikowano hipotezę o rozkładzie wykładniczym analizowanej wielkości. Testowanie wypadło nadzwyczaj pozytywnie. Wówczas stosowano testy największej wiarygodności odnoszące się do rozkładu wykładniczego. Decyzja o różnicy wartości oczekiwanych lub innych miar położenia, była podejmowana na bazie statystyk nieparametrycznych, głównie stosowany był test U Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych i dla zmiennych zależnych test znaków. W niektórych przypadkach we wstępnych obliczeniach podjęto próbę weryfikacji przy pomocy procedury ANOVA, ale zawsze była to procedura początkowa, po której następowała weryfikacja post-hoc przy pomocy testów nieparametrycznych. W zakresie tablic wielodzielczych zawsze jako pierwsza była testowana hipoteza niezależności za pomocą testu χ^2 (Pearson Chi-square) i jego modyfikacji ML- χ^2 (Maximized Likelihood Chi-square). W następnym kroku, gdy hipoteza o niezależności nie została odrzucona, lub dane pomiarowe nie pozwalały na zastosowanie testu χ^2 , stosowano dwa rodzaje testów dokładnych (exact test). W pierwszym stawiano hipotezę stanowiącą, że zjawisko występuje z częstością nie przekraczającą 5% i odrzucano na poziomie istotności $p = 0,05$. W drugim, niejako

komplementarnym przypadku, stawiano hipotezę o tym, że zjawisko występuje w częstości 50% versus 50% i odrzucano na poziomie $p = 0,05$. Testy dokładne zostały wyprowadzone metodą największej wiarygodności, a wartości krytyczne (oznaczane N_α) dla poziomu $p=0,05$, były podawane jako największe graniczne wartości krytyczne, bez stosowania randomizacji.

Jako regułę przyjęto by przy każdej decyzji zaznaczyć test przy pomocy którego weryfikowano postawioną hipotezę będącą podstawą decyzji i poziom istotności odpowiadający błędowi pierwszego rodzaju dla tej hipotezy. Zawsze podawano nazwę testu, wartość krytyczną statystyki testującej i w przypadku testów dokładnych dodatkowo wartości empiryczne (oznaczane N).

Jako graniczny poziom istotności przyjęto $p = 0,05$. Jeśli poziom istotności był poniżej 0,05, to podejmowano decyzję o istotności różnicy lub częstości. Wyników negatywnych, to znaczy tych dla których poziom istotności przekroczył 0,05, nie zamieszczano. Przyjęto w tym przypadku naturalne założenie, że jeśli stawiana hipoteza zerowa nie została odrzucona, to materiał badawczy nie wystarczał do podjęcia decyzji o odrzuceniu hipotezy zerowej, bądź nie należy jej odrzucać w świetle przyjętej precyzji. Były jednak niewielkie odstępstwa od takiego postępowania. W takich przypadkach, głównie w oparciu o dodatkową informację merytoryczną, wskazywano na możliwość odrzucenia hipotezy zerowej. Nie podawano wówczas testów i wartości krytycznych, lecz przypisywano zagadnieniu odpowiedni komentarz wyjaśniający. W przypadku poziomu istotności mniejszego od 0,001 pisano zawsze $p < 0,001$.

Obliczenia zostały wykonane z użyciem pakietu statystycznego Statistica 6.0 i pakietu MapleV 7.0. Analizy wyników były konsultowane w Instytucie Matematyki Uniwersytetu Gdańskiego z dr hab. Grzegorzem Krzykowskim. Dobór stosowanych testów oparto na monografii Altman oraz Bickel i wsp. (3, 16).

4. WYNIKI

4.1. Profil wartości ciśnienia tętniczego w grupach chorych leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi oraz w grupie kontrolnej

Średnie wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego (SBP) jak i rozkurczowego (DBP) oraz ciśnienie średnie (MBP) we wszystkich grupach chorych leczonych różnymi metodami, było znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości ciśnienia tętna (PP), we wszystkich grupach badanych, nie różniły się istotnie od wartości odnotowanych wśród osób zdrowych (tabela 1).

Analiza parametrów ciśnienia (SBP, DBP, MBP, PP) nie wykazała istotnych statystycznie różnic wartości pomiędzy grupami osób chorych, leczonych odmiennymi metodami nerkozastępczymi.

Tabela 11. Średnie wartości ciśnienia dla trzech badanych grup chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

RR	CADO	HD	PN	Gr.kontr.	p
SBP (mmHg)	131,8 ±21,5	129,3 ±19,4	131,9 ±17,1	119,9 ±14,5	< 0,003
DBP (mmHg)	77,4 ±12,2	77,3 ±9,6	76,2 ±13,2	70,1 ±10,9	< 0,005
MBP (mmHg)	95,6 ±14,4	94,6 ±11,7	94,7 ±12,2	86,7 ±10,6	< 0,001
PP (mmHg)	54,4 ±14,4	52 ±15	55,7 ±17	49,8 ±12,8	n.s.

RR – ciśnienie tętnicze krwi

SBP – ciśnienie skurczowe

DBP – ciśnienie rozkurczowe

MBP – średnie ciśnienie

PP – ciśnienie tętna

CADO – ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa

HD – hemodializa

PN – przeszczep nerki

Gr.kontr. – grupa kontrolna

p – CADO / HD / PN vs grupa kontrolna

4.2. Morfologia lewej komory serca u chorych z PNN, leczonych trzema metodami nerkozastępczymi

4.2.1. Parametry morfologiczne lewej komory serca w ocenie echokardiograficznej

Zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale *Material i Metoda* oceniano następujące parametry opisujące morfologię lewej komory serca: wewnętrzny wymiar rozkurczowy (LVD) i skurczowy (LVS), grubość przegrody (IVD) i tylnej ściany (PWD) w rozkurczu. Dla każdej badanej osoby obliczono wartość masy lewej komory (LWM), wskaźnik masy lewej komory (LVMI), względną grubość ścian (RWT) oraz względną grubość ścian z uwzględnieniem grubości zarówno tylnej ściany jak i przegrody (RWTc).

Prawie wszystkie wartości wymienionych parametrów różniły się istotnie w każdej z grup badanych w stosunku do grupy kontrolnej. W grupie CADO wymiar skurczowy i rozkurczowy lewej komory był podobny do wartości w grupie osób zdrowych. Nie stwierdzono istotnej różnicy między wartościami średnimi grubości przegrody i tylnej ściany lewej komory w grupach osób leczonych nerkozastępczo. W grupie HD i PN średnia wartość IVD wynosiła $1,2 \pm 0,3$ cm i przekroczyła granice uznane za normę, natomiast w grupie CADO średnia IVD wynosiła $1,1 \pm 0,2$ cm i mieściła się w zakresie wartości prawidłowych, ale była istotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Średnie wartości tych parametrów przedstawiono w tabeli 12 i 13.

Tabela 22. Podstawowe dane echokardiograficzne morfologii lewej komory serca w grupach chorych z PNN w porównaniu z grupą kontrolną.

	IVD	PWD	LVD	LVS
CADO	1,12 ± 0,24	0,95 ± 0,21	4,93 ± 0,91	3,31 ± 0,85
p *	< 0,001	< 0,001	n.s.	n.s.
HD	1,22 ± 0,27	1,02 ± 0,23	5,35 ± 0,6	3,56 ± 0,64
p •	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PN	1,18 ± 0,26	0,98 ± 0,2	5,09 ± 0,62	3,23 ± 0,46
p ♦	< 0,001	< 0,001	≤ 0,007	≤ 0,021
Gr.kontrolna	0,84 ± 0,21	0,77 ± 0,16	4,8 ± 0,5	2,99 ± 0,43

p* - poziom istotności dla CADO vs grupa kontrolna

p• - poziom istotności dla HD vs grupa kontrolna

p♦ - poziom istotności dla PN vs grupa kontrolna

Tabela 13. Podstawowe dane echokardiograficzne morfologii lewej komory serca w grupach chorych z PNN w porównaniu z grupą kontrolną.

	LVM (g)	LVMI (g/m ²)	RWT (cm)	RWTc (cm)
CADO	231,6 ± 106,3	126,5 ± 21	0,397 ± 0,109	0,43 ± 0,102
p *	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HD	288,23 ± 100,64	160,27 ± 54,47	0,385 ± 0,102	0,424 ± 0,103
p •	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PN	250,92 ± 79,96	135,34 ± 39,81	0,391 ± 0,102	0,431 ± 0,108
p ♦	< 0,001	< 0,001	≤ 0,001	< 0,001
Gr.kontrolna	150,4 ± 52,7	82,8 ± 21	0,325 ± 0,081	0,343 ± 0,077

p* - poziom istotności dla CADO vs grupa kontrolna

p• - poziom istotności dla HD vs grupa kontrolna

p♦ - poziom istotności dla PN vs grupa kontrolna

Parametry morfologii lewej komory serca różniły się istotnie pomiędzy grupami CADO i HD. Wymiar rozkurczowy LK w grupie CADO wynosił średnio $4,9 \pm 0,9$ cm i był statystycznie niższy niż w grupie HD, gdzie wynosił $5,3 \pm 0,6$ cm (test U; $U=676,5$; $p < 0,001$). Wymiar skurczowy LK, w grupie CADO, wynosił $3,3 \pm 0,9$ cm i był statystycznie mniejszy niż w grupie HD, w której wynosił $3,6 \pm 0,6$ cm (test U; $U=791,0$; $p < 0,001$). Dla wartości masy i wskaźnika masy lewej komory, LVM i LVMI, uwidoczniono również istotne różnice. W grupie CADO, LVMI wynosił średnio $126,5 \pm 53,11$ g/m² i był znacząco niższy niż w grupie HD gdzie wynosił $160,3 \pm 54,47$ g/m² (test U; $U=666,0$; $p < 0,001$).

Po porównaniu grup chorych leczonych hemodializą (HD) i po przeszczepie nerki (PN) stwierdzono różnice dotyczące wymiaru skurczowego lewej komory (LVS) i indeksu masy lewej komory (LVMI). Wartości te były istotnie niższe w grupie PN.

Porównując grupy chorych leczonych metodą CADO i po PN, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami LVDD, LVSD, LVM i LVMI. Dane te przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Średnie wartości parametrów morfologii lewej komory serca - w grupach chorych leczonych HD, CADO, po PN.

	HD	CADO	p*	PN	p•
LVDD (cm)	$5,35 \pm 0,6$	$4,93 \pm 0,91$	$< 0,003$	$5,09 \pm 0,62$	n.s.
LVSD (cm)	$3,55 \pm 0,64$	$3,31 \pm 0,85$	$< 0,035$	$3,23 \pm 0,46$	$< 0,006$
LVM (g)	$288,23 \pm 100,64$	$231,64 \pm 106,32$	$< 0,010$	$250,92 \pm 79,96$	n.s.
LVMI(g/m²)	$160,27 \pm 54,47$	$126,49 \pm 53,11$	$< 0,003$	$135,34 \pm 39,81$	$< 0,023$

p* poziom istotności dla HD vs CADO

p• poziom istotności dla HD vs PN

4.2.2. Formy geometrii lewej komory serca u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)

Wykorzystując parametry LVMI oraz RWT, każda z badanych osób została zakwalifikowana do jednej z czterech różnych form geometrii lewej komory:

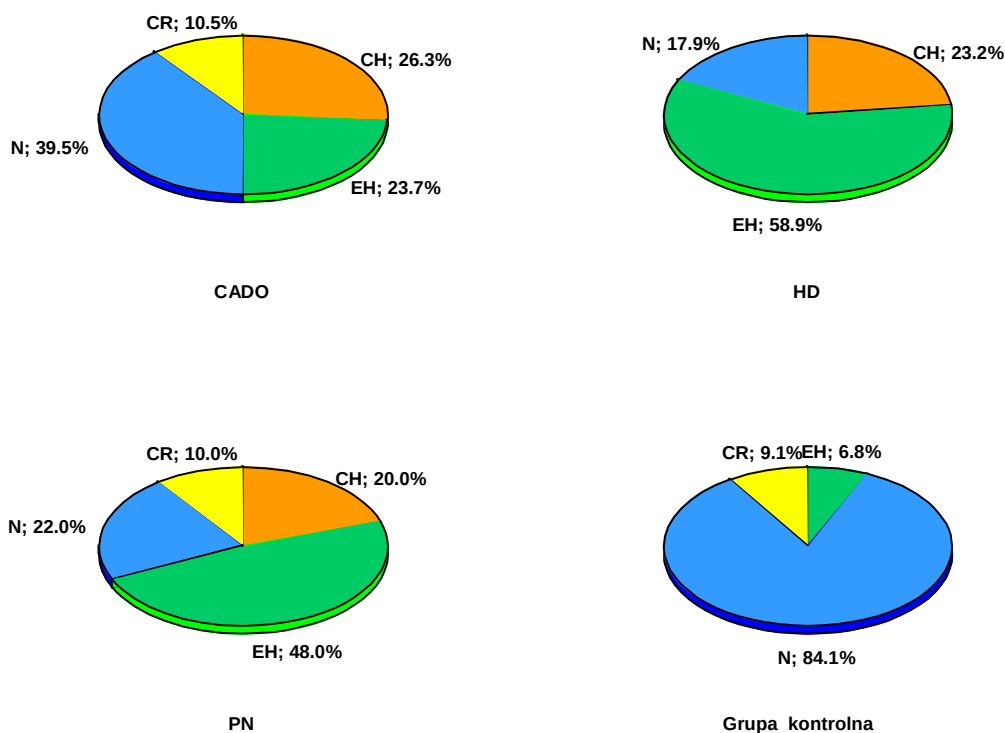
- N: prawidłowa forma geometrii
- CR: przebudowa koncentryczna
- EH: przerost ekscentryczny
- CH: przerost koncentryczny.

Zaobserwowano, że w grupie wszystkich zbadanych pacjentów z PNN łącznie, formę przerostu EH miało 66 osób (45,8%), formę CH rozpoznano u 33 osób (22,9%), a przebudowa koncentryczna CR wystąpiła u 9 pacjentów (6,3%). Łącznie stwierdzono przerost u 99 osób co stanowi 68,7% całej badanej grupy chorych. Średni czas leczenia nerkozastępczego w całej grupie pacjentów był porównywalny dla wszystkich czterech form geometrii lewej komory (tabela 15).

Tabela 15. Czas leczenia nerkozastępczego po uwzględnieniu kwalifikacji do poszczególnych form geometrii LK w całej grupie badanych .

geometria	liczba pacjentów (%)	czas leczenia (miesiące)
przerost koncentryczny CH	33 (22,9%)	42 ± 45,6
Przerost ekscentryczny EH	66 (45,8%)	40 ± 37,4
Forma prawidłowa N	36 (25%)	47 ± 54
przebudowa koncentryczna CR	9 (6,3%)	50 ± 43,3
razem	144 (100%)	43 ± 43,9

Rysunek 5. Udział procentowy poszczególnych form geometrii lewej komory serca w każdej grupie pacjentów leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi i w grupie kontrolnej.



Wśród całej badanej grupy chorych z PNN, największą liczbę pacjentów, a zarazem najwyższy udział procentowy prawidłowej geometrii lewej komory, stwierdzono w grupie leczonych metodą CADO - 15 osób (39,5%). W grupie HD, bez zaburzeń geometrii lewej komory było 10 osób (17,9%), a w grupie po PN – 11 osób (22%). Formę przerostu CH ujawniono w każdej z grup, i tak: w grupie CADO, było 10 osób (26%), w grupie HD 13 osób (23%) i u 10 osób (20%) w PN. Forma EH geometrii lewej komory wystąpiła w grupie HD w największym odsetku – 33 osoby (58,9%), następnie w PN – 24 osoby (48%), a w CADO – 9 osób (23,7%). Forma przebudowy typu CR wystąpiła u 4 osób (10,5%), pacjentów leczonych CADO i u 5 osób (10%) z grupy po PN. Wśród badanych pacjentów leczonych HD nie stwierdzono formy przebudowy CR geometrii LK.

Częstość występowania poszczególnych form geometrii lewej komory w grupach pacjentów z PNN, leczonych trzema odmiennymi metodami nerkozastępczymi oraz czas leczenia każdym z trzech sposobów, przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Częstość występowania poszczególnych form geometrii LK oraz czas leczenia trzema różnymi metodami nerkozastępczymi w grupach pacjentów z PNN.

Geometria lewej komory serca	CADO		HD		PN	
	liczba osób (%)	czas leczenia a (miesiące)	liczba (%)	czas leczenia a (miesiące)	liczba (%)	czas leczenia a (miesiące)
N	15 (39,5%)	24 ± 23	10 (18%)	60 ± 84	11 (22%)	66 ± 43
CH	10 (26%)	32 ± 28	13 (23%)	50 ± 58	10 (20%)	41 ± 45
EH	9 (24%)	45 ± 40	33 (59%)	32 ± 35	24 (48%)	50 ± 38
CR	4 (10,5%)	28 ± 24	0	x	5 (10%)	68 ± 49

N – forma prawidłowa

CH – przerost koncentryczny

EH – przerost ekscentryczny

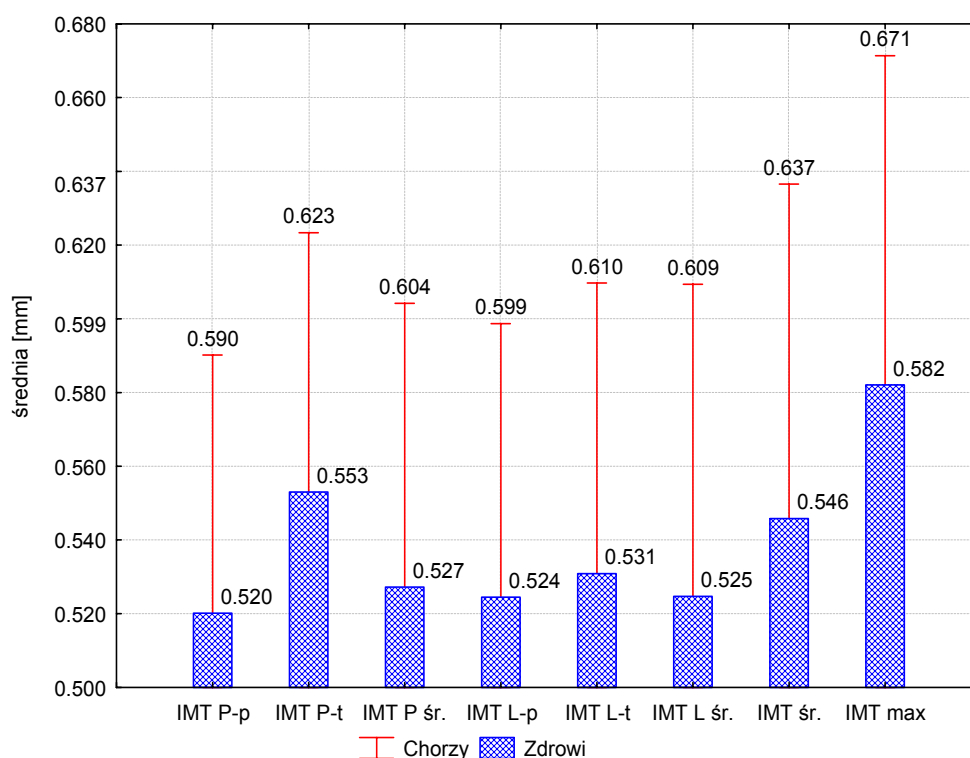
CR – przebudowa koncentryczna

4.3. Grubość kompleksu intima-media (IMT) w ultrasonografii tętnicy szyjnej wspólnej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

4.3.1. Zestawienia ogólne

Wartości IMT, zmierzone z różnego dostępu (przedni i tylny), z obu tętnic szyjnych wspólnych – zgodnie z założoną metodyką badania - były znamienne wyższe u wszystkich chorych z PNN, w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Średnia wartość IMT max. (największa z wartości zmierzonych w dwóch projekcjach po obu stronach) dla całej grupy chorych z PNN wynosiła $0,671 \pm 0,183$ mm i różniła się istotnie od wartości w grupie kontrolnej gdzie wynosiła $0,582 \pm 0,074$ mm (test U; $U=2107$; $p \leq 0,001$). Przedstawia to rysunek 6 i tabela 17.

Rysunek 6. Grubość kompleksu IMT w całej grupie chorych z PNN i w grupie kontrolnej.



IMT P-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie prawej

IMT P-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie prawej

IMT P śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie prawej

IMT L-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie lewej

IMT L-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie lewej

IMT L śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie lewej

IMT śr.: średnia wartość IMT P śr. i IMT L śr.

IMT max.: największa wartość z czterech uśrednionych pomiarów – dostęp przedni, tylny z obu tętnic szyjnych wspólnych.

Tabela 17. Średnia wartość IMT w różnych punktach pomiarowych u chorych z PNN i w grupie kontrolnej.

	Chorzy z PNN	Gr.kontrolna	U*	p*
IMT P-p (mm)	0.590 ± 0,171	0.520 ± 0,075	2094	<0,001
IMT P-t (mm)	0.623 ± 0,171	0.553 ± 0,075	1780	<0,013
IMT P śr. (mm)	0.604 ± 0,169	0.527 ± 0,064	1961	0,000
IMT L-p (mm)	0.599 ± 0,137	0.524 ± 0,076	1434	<0,001
IMT L-t (mm)	0.610 ± 0,138	0.531 ± 0,072	807	<0,003
IMT L śr. (mm)	0.609 ± 0,140	0.525 ± 0,070	1407	0,000
IMT śr. (mm)	0.637 ± 0,172	0.546 ± 0,064	1887	0,000
IMTmax. (mm)	0.671 ± 0,183	0.582 ± 0,074	2107	<0,001

U* – wartość statystyki testowej testu U

p* – poziom istotności przy porównaniu całej badanej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek z osobami z grupy kontrolnej.

IMT P-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie prawej

IMT P-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie prawej

IMT P śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie prawej

IMT L-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie lewej

IMT L-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie lewej

IMT L śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie lewej

IMT śr.: średnia wartość IMT P śr. i IMT L śr.

IMT max.: największa wartość z czterech uśrednionych pomiarów – dostęp przedni, tylny z obu tętnic szyjnych wspólnych.

Średnie wartości większości pomiarów uzyskanych z różnego dostępu były statystycznie wyższe w grupach CADO, HD, PN, w porównaniu z wartościami zmierzonymi u osób zdrowych. Wartości średnie z poszczególnych punktów pomiarowych w każdej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną przedstawiają tabele: tabela 18 - dla osób leczonych dializą otrzewnową (CADO), tabela 19 - u chorych leczonych hemodializą (HD) oraz tabela 20 - dla pacjentów po przeszczepie nerki (PN).

W grupie osób leczonych metodą CADO zmierzone wartości IMT, z dostępu przedniego po stronie prawej i lewej oraz z dostępu tylnego po stronie lewej, były wyższe i różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Wartość IMT oceniana z dostępu tylnego po stronie prawej była nieznamiennie wyższa u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi i różnica ta nie była znamienna statystycznie. Pozostałe obliczone wartości IMT, średnia wartość IMT zarówno po stronie prawej jak i po stronie lewej oraz największa wartość IMT ze wszystkich pomiarów – były istotnie wyższe u osób leczonych dializą otrzewnową w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 18).

Tabela 18. Średnia wartość IMT w różnych punktach pomiarowych w grupie leczonej metodą CADO i w grupie kontrolnej.

	CADO	Gr.kontr.	U	p
IMT P-p (mm)	0.567	0.520	556.5	0.014
IMT P-t (mm)	0.589	0.553	552.5	n.s.
IMT P śr. (mm)	0.573	0.527	567.0	0.018
IMT L-p (mm)	0.572	0.524	360.0	0.026
IMT L-t (mm)	0.615	0.531	185.0	0.016
IMT L śr. (mm)	0.588	0.525	343.5	0.008
IMT śr. (mm)	0.602	0.546	538.0	0.006
IMT max. (mm)	0.625	0.582	626.5	0.051

U* – wartość statystyki testowej testu U

p* – poziom istotności przy porównaniu całej badanej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek z osobami z grupy kontrolnej.

IMT P-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie prawej

IMT P-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie prawej

IMT P śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie prawej

IMT L-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie lewej

IMT L-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie lewej

IMT L śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie lewej

IMT śr.: średnia wartość IMT P śr. i IMT L śr.

IMT max.: największa wartość z czterech uśrednionych pomiarów – dostęp przedni, tylny z obu tętnic szyjnych wspólnych.

W grupie chorych leczonych HD zmierzone wartości IMT, we wszystkich punktach pomiarowych (dostęp przedni i tylny po obu stronach) oraz obliczone wartości średnie i największa wartość IMT po obu stronach, były istotnie wyższe niż wartości uzyskane u osób w grupie kontrolnej (tabela 19).

Tabela 19. Średnia wartość IMT w różnych punktach pomiarowych w grupie HD i w grupie kontrolnej.

	HD	Gr.kontr.	U	p
IMT P-p (mm)	0,610	0,520	643	0.000
IMT P-t (mm)	0,647	0,553	540	0.002
IMT P śr. (mm)	0,627	0,527	581	0.000
IMT L-p (mm)	0,624	0,524	496	0.001
IMT L-t (mm)	0,617	0,531	330	0.021
IMT L śr. (mm)	0,634	0,525	502	0.001
IMT śr. (mm)	0,651	0,546	649	0.000
IMT max. (mm)	0,694	0,582	706	0.000

U* – wartość statystyki testowej testu U

p* – poziom istotności przy porównaniu całej badanej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek z osobami z grupy kontrolnej.

IMT P-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie prawej

IMT P-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie prawej

IMT P śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie prawej

IMT L-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie lewej

IMT L-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie lewej

IMT L śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie lewej

IMT śr.: średnia wartość IMT P śr. i IMT L śr.

IMT max.: największa wartość z czterech uśrednionych pomiarów – dostęp przedni, tylny z obu tętnic szyjnych wspólnych.

Osoby po przeszczepie nerki miały wartości IMT, zmierzone we wszystkich punktach pomiarowych, wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości zmierzone po stronie lewej oraz średnia IMT po obu stronach, średnia IMT z wszystkich pomiarów i największa wartość IMT (IMTmax.), różniły się istotnie statystycznie. Różnice dla wartości IMT zmierzonych po stronie prawej, zarówno z dostępu przedniego jak i tylnego, nie osiągnęły znamienności statystycznej (tabela 20).

Tabela 20. Średnia wartość IMT w różnych punktach pomiarowych w grupie po PN i w grupie kontrolnej.

	PN	Gr.kontr.	U	p
IMT P-p (mm)	0.585	0.520	895	n.s.
IMT P-t (mm)	0.624	0.553	688	n.s.
IMT P śr. (mm)	0.603	0.527	813	0.044
IMT L-p (mm)	0.591	0.524	578	0.007
IMT L-t (mm)	0.598	0.531	292	0.042
IMT L śr. (mm)	0.598	0.525	562	0.004
IMT śr. (mm)	0.646	0.546	700	0.002
IMT max. (mm)	0.681	0.582	774.0	0.014

U* – wartość statystyki testowej testu U

p* – poziom istotności przy porównaniu całej badanej grupy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek z osobami z grupy kontrolnej.

IMT P-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie prawej

IMT P-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie prawej

IMT P śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie prawej

IMT L-p: grubość IMT z dostępu przedniego po stronie lewej

IMT L-t: grubość IMT z dostępu tylnego po stronie lewej

IMT L śr.: średnia grubość IMT z wszystkich pomiarów po stronie lewej

IMT śr.: średnia wartość IMT P śr. i IMT L śr.

IMT max.: największa wartość z czterech uśrednionych pomiarów – dostęp przedni, tylny z obu tętnic szyjnych wspólnych.

W dalszych analizach uwzględniono największą wartość obliczoną ze średnich pomiarów pobranych w każdej projekcji - IMTmax.

Uwidoczniono istotne różnice pomiędzy grupami pacjentów z PNN. Chorzy leczeni dializą otrzewnową mieli najniższe średnie wartości IMT. Porównanie wartości IMT w grupach CADO i HD ujawniło statystyczne różnice. IMT max. w grupie CADO wynosiła $0,625 \pm 0,108$ mm, istotnie mniej niż w grupie HD, gdzie wynosiła $0,694 \pm 0,162$ mm (test U; $U=800,5$; $p < 0,020$). Po porównaniu grup CADO i HD z chorymi po PN, wartości IMT max. nie różniły się istotnie statystycznie (tabela 21).

Tabela 21. Porównanie wartości IMT max. każdej z badanych grup chorych vs grupa kontrolna.

	IMT max. (mm)	IMT max.gr.kontr. (mm)	U	p
CADO	* $0,625 \pm 0,108$		626,5	0,051
HD	* $0,694 \pm 0,162$	$0,582 \pm 0,074$	706	< 0,001
PN	$0,681 \pm 0,239$		774	0,014

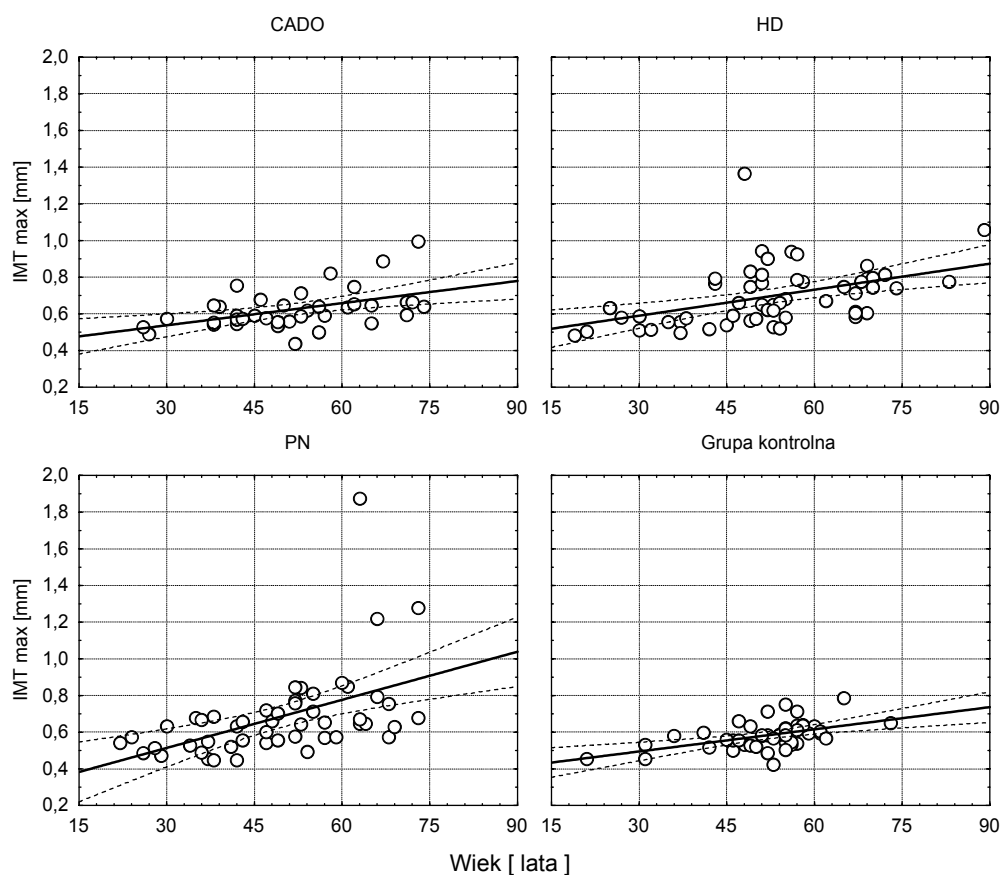
U – wartość statystyki testowej testu U

p – poziom istotności przy porównaniu grup CADO, HD, PN z grupą kontrolną

* grupa CADO vs grupa HD: $p < 0,020$

W badanych grupach chorych, jak też wśród zdrowych ochotników, stwierdzono, że grubość kompleksu IMT była zależna od wieku. Wykazano dodatnią, liniową korelację wartości IMT i wieku we wszystkich zbadanych grupach. Zależność tę przedstawiono w postaci wykresów regresji zamieszczonych poniżej (rysunek 7).

Rysunek 7. Zależność grubości IMT od wieku w grupie kontrolnej oraz w trzech grupach chorych z PNN leczonych odrębnymi metodami nerkozastępczymi.



Większość dalszych analiz przeprowadzono po podziale uzyskanych wartości IMT max. na dwie kategorie w oparciu o medianę w grupach wiekowych (10 przedziałów co 5 lat) ustalonych dla całej grupy badanych chorych z PNN. W obrębie każdej badanej grupy chorych dokonano podziału na osoby z wartością IMT max. mniejszą (IMT-m) i IMT max. większą (IMT-w) od mediany (tabela 22).

Tabela 32. Średnia i mediana IMT max. w ustalonych przedziałach wiekowych w grupie chorych z PNN.

	liczba osób	średnia (mm)	odch.standard.	mediana (mm)
Do 30 lat	16	0,5463	0,0562	0,5356
Od 31 do 35	4	0,5689	0,0750	0,5419
Od 36 do 40	13	0,5620	0,0782	0,5520
Od 41 do 45	15	0,6045	0,1002	0,5750
Od 46 do 50	18	0,6728	0,1912	0,6238
Od 51 do 55	27	0,6787	0,1291	0,6508
Od 56 do 60	12	0,7207	0,1507	0,7147
Od 61 do 65	12	0,7790	0,3528	0,6619
Od 66 do 70	16	0,7469	0,1616	0,7492
Od 71	11	0,8093	0,2137	0,7400
razem	144	0,6713	0,1829	0,6384

4.3.2. Ocena zależności grubości kompleksu IMT i przerostu lewej komory serca w poszczególnych grupach chorych z PNN z uwzględnieniem metody leczenia nerkozastępczego

4.3.2.1. Grupa leczonych dializą otrzewnową (CADO)

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zaliczonych do tej grupy (CADO), nie stwierdzono korelacji między wartością IMT max. a geometrią lewej komory serca (N, EH, CH, CR) (tabela 23).

Tabela 23. Średnie wartości IMT w poszczególnych formach geometrii lewej komory serca u osób z PNN leczonych dializą otrzewnową.

	N	EH	CH	CR
ilość osób	15	9	10	4
IMT max. (mm)	0,637 ± 0,116	0,613 ± 0,148	0,634 ± 0,074	0,587 ± 0,049

N – forma prawidłowa geometrii lewej komory serca

EH – przerost ekscentryczny

CH – przerost koncentryczny

CR – przebudowa koncentryczna

Obecność przerostu w pomiarze bezpośrednim przegrody i ściany tylnej (NS, K, P) nie pozostawała w zależności od wartości IMT (tabela 24).

Tabela 24. Średnie wartości IMT w niesymetrycznym przeroście przegrody międzykomorowej, w przeroście koncentrycznym oraz przy prawidłowej grubości ścian lewej komory serca u osób leczonych dializą otrzewnową.

	NS	K	P
ilość osób	9	6	23
IMT max. (mm)	0,663 ± 0,128	0,642 ± 0,053	0,606 ± 0,109

NS – niesymetryczny przerost lewej komory serca

K – symetryczny przerost ścian lewej komory serca

P – prawidłowa grubość przegrody i ściany tylnej lewej komory serca

W porównaniu grup osób z mniejszą (IMT-m) i większą (IMT-w) od mediany, grubością kompleksu IMT, wykazano statystycznie nieistotne różnice w analizie zależności wartości IMT od większości analizowanych parametrów. Stwierdzono brak zależności pomiędzy grubością IMT a płcią, formą geometrii LK, a także obecnością przerostu niesymetrycznego lub koncentrycznego ścian lewej komory.

W grupie chorych leczonych CADO wykazano odwrotną zależność pomiędzy RWT i IMT. Chorzy z wartościami RWT wykraczającymi poza normę stanowili

niewielki odsetek wśród osób z grubością IMT przekraczającą medianę (exact test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 12$; $N = 12$; $p < 0,05$).

Pacjenci w grupie CADO, z niższą niż mediana grubością IMT – IMT-m, przeważnie nie mieli klinicznych cech miażdżycy naczyń obwodowych (exact test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 17$; $N = 19$; $p < 0,05$).

W podgrupie z IMT niższą niż mediana (IMT-m), znalazła się większość pacjentów, u których nie podejmowano innego leczenia nerkozastępczego przed rozpoczęciem dializy otrzewnowej (exact test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 17$; $N = 20$; $p < 0,05$). Wykazano natomiast brak zależności pomiędzy czasem trwania leczenia nerkozastępczego a grubością IMT w grupie chorych poddawanych terapii metodą CADO.

4.3.2.2. Ocena zależności między IMT i geometrią lewej komory serca w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializą (HD)

U chorych leczonych hemodializą nie wykazano zależności między grubością kompleksu IMT a formą geometrii lewej komory serca.

Tabela 25. Średnie wartości IMT w poszczególnych formach geometrii lewej komory serca u osób z PNN leczonych hemodializą.

	N	EH	CH	CR
ilość osób	10	33	13	0
IMT max. (mm)	$0,668 \pm 0,154$	$0,688 \pm 0,164$	$0,728 \pm 0,169$	x

N – forma prawidłowa geometrii lewej komory serca

EH – przerost ekscentryczny

CH – przerost koncentryczny

CR – przebudowa koncentryczna

Stwierdzono, zależność grubości IMT i obecności koncentrycznego lub niesymetrycznego przerostu przegrody w bezpośredniej ocenie echokardiograficznej. Większość osób grupie HD, z niesymetrycznym przerostem przegrody (NS) lub z

koncentrycznym przerostem lewej komory (K), miała grubość IMT przekraczającą medianę (exact test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 23$; $N = 23$; $p < 0,05$).

Tabela 26. Średnie wartości IMT w niesymetrycznym przeroście przegrody międzykomorowej, w przeroście koncentrycznym oraz przy prawidłowej grubości ścian lewej komory serca u osób leczonych hemodializą.

	NS	K	P
ilość osób	26	9	21
IMT max. (mm)	$0,69 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,18$	$0,61 \pm 0,18$

NS – niesymetryczny przerost lewej komory serca

K – symetryczny przerost ścian lewej komory serca

P – prawidłowa grubość przegrody i ściany tylnej lewej komory serca

Uwidoczono, że pacjenci z RWTc w granicach normy, częściej mieli niższą wartość IMT, a rzadko zdarzało się aby u osób z RWTc przekraczającym normę, IMT była niższa od mediany (exact test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 16$; $N = 18$; $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic wartości RWT, LVMI między osobami z IMT mniejszą i większą od mediany.

Nie stwierdzono zależności między grubością IMT i następującymi cechami: płeć, wartości ocenianych parametrów echokardiograficznych lewej komory serca, wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MBP, PP). Nie stwierdzono również istotnej zależności wartości IMT od czasu leczenia metodą HD, nawet w przypadkach gdy chorzy tej grupy byli leczeni inną metodą, CADO lub PN, przed obecnie stosowaną hemodializą.

Okazało się także, że u osób z potwierdzoną chorobą wieńcową częściej stwierdza się wartości IMT przekraczające medianę (test χ^2 ; $\chi^2 [1] = 5,8$; $p < 0,016$).

Podobnie jak w grupie CADO, wartości IMT u osób bez zmian miażdżycowych naczyń obwodowych zazwyczaj były niskie (test 50% vs 50%; $N_{\alpha} = 18$; $N = 20$; $p < 0,05$).

4.3.2.3. Grupa po przeszczepie nerki (PN)

Wśród chorych po przeszczepie nerki stwierdzono, że osoby z przerostem koncentrycznym mają niższe wartości IMT, w porównaniu z pacjentami z przebudową koncentryczną lewej komory serca.

Tabela 27. Średnie wartości IMT po kwalifikacji do poszczególnych form geometrii lewej komory serca u pacjentów po przeszczepie nerki.

forma geometrii	N	EH	CH	CR
ilość osób	11	24	10	5
IMTmax. (mm)	0,803 ± 0,42	0,644 ± 0,116	*0,58 ± 0,116	*0,796 ± 0,241

* CH vs CR ; test U; U=6; p<0,02

Wykazano, że u chorych po przeszczepie nerki nie ma związku pomiędzy wartościami IMT a obecnością takich patologii jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, miażdżyca tętnic obwodowych, wada zastawkowa.

W tej grupie chorych zaobserwowano związek między grubością IMT a płcią. Mężczyźni istotnie częściej mieli wartość IMT przekraczającą medianę, natomiast liczba kobiet z większą wartością IMT była niewielka (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=20$; $p<0,05$).

U chorych po przeszczepieniu nerki, zależność IMT od przerostu lewej komory serca była niejednoznaczna. Wśród chorych, u których wartość IMT max. była niższa od mediany (IMT-m) częściej stwierdzano wartości wskaźnika LVMI przekraczające normę, a niewiele osób z niższą wartością IMT miało wskaźnik LVMI poniżej granicy normy (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=20$; $p<0,05$). Osoby z wartościami IMT max. wyższymi od mediany (IMT-w) najczęściej miały prawidłowe wartości wskaźników RWT (test χ^2 ; $\chi^2 [1]=5,0$; $p<0,024$) i RWTc (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=21$; $p<0,05$). Większość osób w tej grupie chorych, u których wartość IMT max. była niższa od mediany, miała nieprawidłową formę geometrii lewej komory (jednostronny test χ^2 ; $\chi^2 [1]=2,9$; $p<0,044$).

4.3.3. Zależność kompleksu IMT całej grupy badanych chorych z PNN od współistniejących schorzeń

Analizowano zależność między wartością IMT max. a stwierdzoną chorobą nadciśnieniową, cukrzycą, chorobą wieńcową i miażdżycą tętnic obwodowych. Częstość występowania tych patologii w poszczególnych grupach chorych przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i miażdżycy tętnic obwodowych u wszystkich chorych z PNN oraz w grupach leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi.

	CADO osób	HD 38 56 osób	PN 50 osób	razem 144 osoby
Nadciśnienie tętnicze	28 (73,68%)	43 (76,79%)	47 (94%)	118 (81,94%)
Cukrzyca	12 (31,58%)	12 (21,43%)	12 (24%)	36 (25%)
Choroba wieńcowa	15 (39,47%)	15 (26,79%)	13 (26%)	43 (29,86%)
miażdż.tt.obw.	8 (21,05%)	7 (12,5%)	5 (10%)	20 (14,29%)

We wszystkich grupach chorych z PNN nie stwierdzono występowania prostej zależności grubości IMT od rozpoznanej choroby nadciśnieniowej lub cukrzycy.

Pacjenci z grup CADO i PN z potwierdzoną chorobą wieńcową (dodatnia próba wysiłkowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, istotne zmiany w koronarografii, leczenie kardiochirurgiczne – CABG lub leczenie inwazyjne – PTCA), charakteryzowali się znamienne większą grubością IMT, w porównaniu z osobami z tej samej grupy badawczej bez takiego rozpoznania. W grupie HD nie wykazano takiej zależności.

Wartości IMT max. u pacjentów w grupie CADO były istotnie wyższe przy współistnieniu zmian miażdżycowych tętnic obwodowych. W grupie HD i PN nie stwierdzono takiej zależności.

4.3.3.1. Analiza zależności kompleksu IMT i wybranych współistniejących schorzeń w grupie chorych z PNN, leczonych dializą otrzewnową (CADO)

U chorych z grupy CADO z rozpoznaną chorobą wieńcową, średnia wartość IMT wynosiła $0,679 \pm 0,135$ mm i była statystycznie wyższa niż u osób bez choroby niedokrwiennej, gdzie wynosiła $0,59 \pm 0,068$ mm (test U; $U=100$; $p<0,03$).

Osoby z rozpoznanymi zmianami miażdżycowymi tętnic obwodowych miały średnią wartość IMT $0,716 \pm 0,139$ mm znamienne wyższą niż u chorych bez takiej patologii, gdzie wartość IMT wynosiła $0,601 \pm 0,139$ mm (test U; $U=54$; $p<0,018$). Powyższe dane zamieszczono w tabeli 29.

W grupie badanych osób, leczonych CADO, średnia wartość IMT była wyższa u osób z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i wynosiła $0,627 \pm 0,111$ mm. W grupie chorych bez rozpoznania choroby nadciśnieniowej wartość IMT była niższa i wynosiła $0,619 \pm 0,103$ mm, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Po uwzględnieniu wpływu wieku na grubość IMT stwierdzono, że wśród chorych bez nadciśnienia, leczonych CADO, taka sama ilość (po 50%) pacjentów miała wartość IMT poniżej jak powyżej mediany. Osoby z rozpoznaną chorobą nadciśnieniową przeważnie miały wartość IMT poniżej mediany (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=17$; $N=18$; $p<0,05$).

Wśród chorych z cukrzycą średnia wartość IMT wynosiła $0,668 \pm 0,150$ mm i była nieznamiennie wyższa w porównaniu ze średnią osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, gdzie wynosiła $0,606 \pm 0,078$ mm. Wartości te nie różniły się istotnie statystycznie, nawet gdy uwzględniono wpływ wieku na grubość IMT.

Tabela 29. Grubość IMT u osób z rozpoznaniem i bez: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby wieńcowej i miażdżycy tętnic obwodowych w grupie chorych leczonych dializą otrzewnową (test U).

CADO	Liczba osób	IMT max. (mm)	p
bez HA	10	0,619 ± 0,103	n.s.
z HA	28	0,627 ± 0,111	
bez DM	26	0,606 ± 0,078	n.s.
z DM	12	0,668 ± 0,150	
bez CHD	23	0,590 ± 0,068	< 0,03
z CHD	15	0,679 ± 0,135	
bez miażdżycy tt.obwod.	30	0,601 ± 0,085	< 0,018
z miażdżycą tętnic obwod.	8	0,716 ± 0,139	

IMT max. - najwyższa wartość grubości kompleksu intima-media z uśrednionych pomiarów z czterech projekcji;

p > 0,05 – wartość nieistotna statystycznie (n.s.)

4.3.3.2. Analiza zależności kompleksu IMT i wybranych współistniejących schorzeń w grupie pacjentów z PNN, leczonych hemodializą (HD)

Wartości IMT u chorych z chorobą wieńcową wynosiły 0,751 ± 0,140 mm, a u osób bez choroby niedokrwiennej średnia grubość IMT była 0,673 ± 0,166 mm. Różnice wartości okazały się znamienne statystycznie po uwzględnieniu wieku osób badanych. Osoby z chorobą wieńcową miały istotnie częściej wartość IMT przekraczającą medianę (test χ^2 ; χ^2 [1] = 5,8; p < 0,016).

Osoby leczone hemodializą z rozpoznaniem choroby nadciśnieniowej, miały średnią wartość IMT równą 0,698 ± 0,173 mm, która była nieistotnie wyższa od wartości IMT u osób bez nadciśnienia, gdzie wynosiła 0,679 ± 0,124 mm. Natomiast po uwzględnieniu przyrostu IMT zależnego od wieku, stwierdzono, że większość osób z wartością IMT przekraczającą medianę, ma rozpoznane nadciśnienie tętnicze (test 50% vs 50%; N_{α} = 23; N = 28; p < 0,05).

Wykazano, że rozpoznanie cukrzycy nie miało wpływu na istotne statystycznie zwiększenie grubości IMT u pacjentów grupy HD, pomimo nieco większych średnich wartości IMT u chorych z cukrzycą, w porównaniu z osobami bez takiego rozpoznania (tabela 30).

Chorzy z potwierdzoną miażdżycą tętnic obwodowych mieli średnie wartości IMT $0,770 \pm 0,158$ mm, które były wyższe w porównaniu z pomiarami IMT u osób bez zmian miażdżycowych, u których grubość IMT wynosiła $0,683 \pm 0,162$ mm. Po uwzględnieniu zależności grubości IMT od wieku badanych, stwierdzono, że osoby z miażdżycą tętnic obwodowych, mają częściej wyższe od mediany wartości IMT (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=23$; $N=29$; $p<0,05$).

Omówione wartości przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Grubość IMT u osób z rozpoznaniem i bez: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby wieńcowej i miażdżycy tętnic obwodowych w grupie chorych leczonych hemodializą (test U).

HD	Liczba osób	IMT max. (mm)	p
bez HA	13	$0,679 \pm 0,124$	n.s.
z HA	43	$0,698 \pm 0,173$	
bez DM	44	$0,686 \pm 0,175$	n.s.
z DM	12	$0,721 \pm 0,104$	
bez CHD	21	$0,673 \pm 0,166$	n.s.
z CHD	15	$0,751 \pm 0,14$	
bez miażdżycy tt.obwod.	49	$0,683 \pm 0,162$	n.s.
z miażdżycą tt.obwod.	7	$0,770 \pm 0,158$	

IMT max. – najwyższa wartość grubości kompleksu błona środkowa-wewnętrzna z uśrednionych pomiarów z czterech projekcji

$p > 0,05$ – wartość nieistotna statystycznie (n.s.)

HA – nadciśnienie tętnicze

DM – cukrzyca

CHD – choroba wieńcowa

4.3.3.3. Analiza zależności kompleksu IMT i wybranych, współistniejących schorzeń w grupie chorych z PNN po przeszczepie nerki (PN)

W przypadku rozpoznania choroby wieńcowej, średnia wartość IMT wynosiła $0,832 \pm 0,367$ mm i była istotnie wyższa niż grubość IMT u osób bez choroby niedokrwiennej, u których wynosiła $0,628 \pm 0,147$ mm (test U; U=127; $p<0,012$).

Osoby z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym miały średnią wartość IMT wynoszącą $0,687 \pm 0,240$ mm, która okazała się nieznamiennie wyższa w porównaniu z chorymi bez nadciśnienia, gdzie grubość IMT wynosiła $0,597 \pm 0,244$ mm.

Wartość IMT u osób z rozpoznaniem cukrzycy wynosiła $0,672 \pm 0,113$ mm i nie różniła się istotnie od wartości IMT $0,684 \pm 0,266$ mm osób bez cukrzycy.

Chorzy z cechami miażdżycy tętnic obwodowych mieli grubość IMT $0,782 \pm 0,310$ mm, która była wyższa niż u osób bez miażdżycy tętnic obwodowych, gdzie wartość IMT wynosiła $0,670 \pm 0,231$ mm. Różnica tych wartości nie była istotna statystycznie (tabela 31).

Tabela 31. Grubość IMT u osób z rozpoznaniem i bez: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby wieńcowej i miażdżycy tętnic obwodowych w grupie osób po przeszczepie nerki.

PN	Liczba osób	IMT max. (mm)	p
bez HA	3	$0,595 \pm 0,244$	n.s.
z HA	47	$0,687 \pm 0,240$	
bez DM	38	$0,684 \pm 0,267$	n.s.
z DM	12	$0,672 \pm 0,133$	
bez CHD	37	$0,628 \pm 0,115$	0,007
z CHD	13	$0,832 \pm 0,367$	
bez miażdżycy tt.obwod.	45	$0,670 \pm 0,231$	n.s.
z miażdżycą tt.obwod.	5	$0,787 \pm 0,310$	

4.3.3.4. Analiza grubości kompleksu IMT u chorych z wadą zastawkową

Badano zależność grubości IMT w całej grupie chorych z PNN ze współistniejącą wadą zastawkową serca. W każdej z grup, wadę mitralną rozpoznano u około połowy pacjentów. W CADO było to 60,5% (23 osoby), w grupie HD wynosiło 52% (29 osób) i w grupie PN stwierdzono w 42% (21 osób). Wadę zastawki aortalnej rozpoznano w niewielkim odsetku pacjentów: w 12 % (6 osób) u chorych z grupy PN i w niewiele ponad 5% w grupach CADO (2 osoby) i HD (3 osoby). Częstość stwierdzonej wady zastawkowej przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32. Częstość występowania wad zastawkowych w badanych grupach pacjentów z PNN z uwzględnieniem metody leczenia nerkozastępczego.

Wada zastawkowa	Liczba osób (%)			
	CADO	HD	PN	razem
MI(+)	14 (36,84%)	16 (28,57%)	16 (32%)	54 (37,5%)
MI(++) i (+++)	9 (23,68%)	13 (23,21%)	5 (10%)	27(18,75%)
AI(+) i AS	2 (5,26%)	3 (5,36%)	6 (12%)	11 (7,64%)

MI – niedomykalność zastawki mitralnej, stopień zaawansowania:

- (+) łagodna
- (++) umiarkowana
- (+++) ciężka

AI – niedomykalność zastawki aortalnej, stopień zaawansowania:

- (+) łagodna;

AS – zwężenie zastawki aortalnej

Po uwzględnieniu wpływu wieku na grubość IMT stwierdzono, że wszyscy pacjenci z wadą aortalną leczeni hemodializą, mieli średnią wartość IMT wyższą od mediany, (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=23$; $N=31$; $p<0,05$) oraz, że chorzy po przeszczepie nerki z wadą zastawki aortalnej, przeważnie mieli średnią grubość IMT wyższą od mediany (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=21$; $p<0,05$). Pacjenci leczeni dializą otrzewnową ze współistniejącą wadą aortalną nie mieli istotnych różnic grubości kompleksu IMT, w porównaniu z pacjentami bez tej patologii. Stwierdzono brak zależności grubości IMT od rozpoznania wady zastawki mitralnej we wszystkich grupach badanych osób. Opisane zależności przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Grubość kompleksu IMT przy współistnieniu wad zastawkowych, w grupach chorych z PNN leczonych różnymi metodami nerkozastępczymi.

IMT (mm)	CADO	HD	PN	p
MI(+)	0,623 ± 0,131	0,704 ± 0,134	0,696 ± 0,230	n.s.
MI(++)	0,592 ± 0,079	0,65 ± 0,110	0,573 ± 0,089	n.s.
MI(+++)	0,719 ± 0,239	0,821 ± 0,270	x	n.s.
Bez MI	0,631 ± 0,078	0,664 ± 0,144	0,692 ± 0,261	n.s.
AI lub AS	0,566 ± 0,012	0,775 ± 0,10	0,625 ± 0,09	n.s.
Bez AI lub AS	0,629 ± 0,110	0,697 ± 0,163	0,689 ± 0,24	n.s.

MI – niedomykalność zastawki mitralnej, stopień zaawansowania:

(+) łagodna

(++) umiarkowana

(+++) ciężka

AI – niedomykalność zastawki aortalnej, stopień zaawansowania:

(+) łagodna;

AS – zwężenie zastawki aortalnej

4.3.4. Zależność grubości kompleksu IMT od wybranych parametrów morfologii lewej komory serca chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Porównując takie parametry, obrazujące morfologię lewej komory, jak: LVMI, RWT, RWTc – stwierdzono, że grubość IMT w każdej z grup chorych leczonych odmiennymi metodami różni się istotnie. Przy ocenie uwzględniono zależność wartości pomiaru grubości IMT od wieku. Analizowane parametry podzielono na kategorie mieszczące się w zakresie uznanym za normę lub ją przekraczające.

W wyniku oceny zależności grubości IMT od formy geometrii LK stwierdzono, że we wszystkich grupach pacjentów z PNN leczonych CADO, HD i po PN, jest ona nieistotna (test U). W badanych grupach wykazano brak statystycznie znamiennych różnic w stwierdzonych wartościach IMT współistniejących z poszczególnymi formami przerostu komory lewej, jak też w przypadku prawidłowej formy geometrii lewej komory.

W grupie CADO średnia wartość LVMI była niższa u osób z niższą wartością IMT i wynosiła $114,73 \pm 45,16 \text{ g/m}^2$. Osoby z grubością IMT przekraczającą normę, miały wyższe wartości LVMI – $144,52 \pm 60,61 \text{ g/m}^2$. Wskaźniki grubości ścian lewej komory – RWT i RWTc – były nieco wyższe u osób z wartością IMT nie przekraczającą mediany. Różnice wszystkich obliczonych parametrów nie były jednak istotne statystycznie. Dane przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Wartości wybranych parametrów morfologii lewej komory serca, w zależności od grubości kompleksu IMT - w grupie leczonych dializą otrzewnową (CADO).

CADO	IMT – m (mm)	IMT – w (mm)	p
LVMI (g/m^2)	$114,73 \pm 45,16$	$144,52 \pm 60,61$	n.s.
RWT	$0,41 \pm 0,11$	$0,38 \pm 0,10$	n.s.
RWTc	$0,44 \pm 0,10$	$0,41 \pm 0,11$	n.s.

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

W grupie HD osoby z niższym wskaźnikiem masy lewej komory serca (LVMI) – średnio $151,9 \pm 53,27 \text{ g/m}^2$ – miały wartości IMT nie przekraczające mediany (podgrupa IMT-m). U chorych z wyższym wskaźnikiem LVMI – średnio $165,69 \pm 55,34 \text{ g/m}^2$ – stwierdzono wartości IMT przekraczające medianę (IMT-w). Różnice wartości LVMI nie były znamienne statystycznie w porównaniu grup IMT-m i IMT-w.

Stwierdzono, że większość osób z wartością wskaźników RWT i RWTc w granicach normy, miała niskie wartości IMT. Wykazano istotność statystyczną tego zjawiska (test 50% vs 50%; $N_\alpha = 16$; $N = 17$ dla RWT i $N = 18$ dla RWTc; $p < 0,05$). Dane przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 35. Wartości wybranych parametrów morfologii lewej komory serca, w zależności od grubości kompleksu IMT - w grupie chorych hemodializowanych (HD) (test U).

HD	IMT – m (mm)	IMT – w (mm)	p
LVMI (g/m²)	151,90 ±53,27	165,69 ±55,34	n.s.
RWT	0,38 ±0,12	0,39 ±0,09	n.s.
RWTc	0,40 ±0,12	0,44 ±0,09	n.s.

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

W grupie po PN zaobserwowano, że u chorych z prawidłowymi parametrami LVMI, RWT, RWTc, grubość IMT była istotnie wyższa w porównaniu z osobami, u których stwierdzono podwyższone wartości wskaźnika masy i względnej grubości ścian lewej komory.

Chorzy z wartością wskaźnika LVMI przekraczającą normę, najczęściej mieli niższe wartości IMT (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=20$; $p<0,05$). U osób z grubością IMT przekraczającą medianę wartości RWT i RWTc przeważnie były w granicach normy (test χ^2 ; $\chi^2 [1]=5,0$; $p<0,024$) i (test 50% vs 50%; $N_{\alpha}=18$; $N=21$; $p<0,05$). Dane przedstawiono w tabeli 36.

Tabela 36. Wartości wybranych parametrów morfologii lewej komory serca, w zależności od grubości kompleksu IMT - w grupie po przeszczepie nerki

PN	IMT – m (mm)	IMT – w (mm)	p
LVMI (g/m²)	142,58 ±38,0	128,11 ±41,02	n.s.
RWT	0,42 ±0,1	0,36 ±0,08	<0,024
RWTc	0,46 ±0,1	0,40 ±0,07	<0,05

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

4.4. Analiza wybranych parametrów morfologii lewej komory serca i grubości kompleksu IMT, u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od czasu trwania leczenia nerkozastępczego

Średni czas leczenia nerkozastępczego jedną z trzech metod, stosowanych w chwili przeprowadzonego badania w całej grupie pacjentów z PNN, wynosił 43 miesiące. Osoby z grupy CADO miały najmniejszą wartość średnią czasu leczenia: 32 miesiące. W grupie HD średnia czasu leczenia wynosiła 41 miesięcy. Pacjenci po PN byli leczeni średnio 53 miesiące (tabela 37).

Tabela 37. Średni czas leczenia nerkozastępczego we wszystkich grupach chorych z PNN leczonych trzema różnymi metodami leczenia nerkozastępczego.

Grupa	Czas leczenia nerkozastępczego (miesiące)			
	średnio	minimum	maximum	liczba osób
CADO	32	2	118	38
HD	41	2	240	56
PN	53	3	156	50
razem	43	2	240	144

Stosując kryterium mediany, w każdej z badanych grup osób z PNN leczonych nerkozastępczo, wydzielono podgrupy z dłuższym i krótszym czasem leczenia. W podgrupie krócej leczonych metodą dializy otrzewnowej, znalazły się osoby dializowane krócej niż 21 miesięcy, chorzy leczeni powyżej 22 miesięcy, stanowili podgrupę leczonych dłużej. Pacjentów z grupy leczonej hemodializą podzielono na leczonych krócej niż 24 miesiące i dłużej niż 25 miesięcy. W grupie po przeszczepie nerki, podgrupę krócej leczonych, stanowiły osoby mniej niż 39 miesięcy po zabiegu przeszczepienia nerki, a osoby powyżej 40 miesięcy od przeszczepu, zostały zaliczone do podgrupy z dłuższym czasem leczenia.

Stwierdzono, że wartości średnie ciśnienia tętniczego rozkurczowego, skurczowego, średniego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna we wszystkich grupach osób z PNN, nie różnią się między podgrupami leczonymi krócej i dłużej nerkozastępczo we wszystkich trzech grupach.

W dalszych obliczeniach analizowano wybrane parametry morfologii LK i grubości IMT, u pacjentów z PNN, po uwzględnieniu podziału na osoby z krótszym i dłuższym od mediany czasem leczenia w każdej z grup.

4.4.1. Grupa chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO)

Wykazano, że wartości średnie masy (LVM) i wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) w podgrupie osób z krótszym (do 21 miesięcy) czasem leczenia metodą dializy otrzewnowej wynosiły: LVM $222 \pm 114,7$ g oraz LVMI $122 \pm 58,4$ g/m² i były niższe niż w podgrupie z dłuższym (powyżej 22 miesięcy) czasem leczenia, gdzie wartości te wynosiły odpowiednio: LVM $241 \pm 99,5$ g i LVMI $131,8 \pm 48,4$ g/m². Różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej (tabela 38).

Średnie wartości względnej grubości ścian RWT i RWTc w podgrupie z krótszym czasem leczenia wynosiły $0,386 \pm 0,1$ cm i $0,412 \pm 0,09$ cm. Osoby leczone CADO dłużej, miały nieznacznie wyższe wartości tych parametrów: RWT $0,408 \pm 0,11$ cm i RWTc $0,447 \pm 0,11$ cm (tabela 38).

Wartości pozostałych parametrów morfologii lewej komory serca – wymiar rozkurczowy przegrody, tylnej ściany i światła lewej komory oraz wymiar skurczowy lewej komory - nie różniły się między podgrupami z krótszym i dłuższym czasem leczenia metodą CADO.

Grubość kompleksu IMT w podgrupie chorych leczonych krócej wynosiła $0,629 \pm 0,132$ mm, a u osób leczonych dłużej $0,622 \pm 0,081$ mm – bez znamiennej różnicy (tabela 38).

Tabela 38. Średnie wartości IMT, masy i indeksu masy lewej komory oraz względnej grubości ścian lewej komory serca u chorych z PNN leczonych dializą otrzewnową (CADO).

CADO	Czas leczenia		p
	< 21 mies.	> 22 mies.	
IMT max. (mm)	0,629 ±0,132	0,622 ±0,081	n.s.
LVM (g)	222 ±111,14	241 ±99,5	n.s.
LVMI (g/m²)	122 ±58,4	131 ±48,4	n.s.
RWT	0,386 ±0,11	0,408 ±0,11	n.s.
RWTc	0,412 ±0,09	0,412 ±0,11	n.s.

IMT max. – największa wartość średnich pomiarów IMT

LVM – masa lewej komory

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

4.4.2. Grupa chorych leczonych hemodializą (HD)

W podgrupie osób leczonych hemodializą, krócej niż 24 miesiące, wartość średnia wymiaru skurczowego światła lewej komory wynosiła $3,70 \pm 0,60$ cm i była znamienne wyższa niż u chorych leczonych dłużej, u których wynosiła $3,38 \pm 0,65$ cm (test U; $U=272$; $p < 0,05$). Pozostałe parametry opisujące morfologię lewej komory serca – wymiar rozkurczowy LK, przegrody i tylnej ściany – nie różniły się statystycznie istotnie.

Stwierdzono, że średnie wartości masy i wskaźnika masy LK u osób leczonych krócej (do 24 miesięcy) wynosiły: LVM $278 \pm 71,3$ g i LVMI $149 \pm 34,7$ g/m². Pacjenci dłużej leczeni (powyżej 25 miesięcy) mieli wartości: LVM $299 \pm 127,1$ g i LVMI $172 \pm 69,5$ g/m². Nie wykazano statystycznej istotności tych różnic.

Wartości względnej grubości ścian LK u osób krócej hemodializowanych były nieznamiennie niższe, w porównaniu z osobami leczonymi dłużej i wynosiły: RWT $0,377 \pm 0,07$ g vs $0,394 \pm 0,13$ g oraz RWTc $0,410 \pm 0,08$ g vs $0,440 \pm 0,13$ g.

Grubość kompleksu IMT u osób leczonych hemodializą krócej wynosiła $0,713 \pm 0,175$ mm, natomiast u chorych leczonych dłużej grubość IMT była nieznamiennie niższa i wynosiła $0,672 \pm 0,147$ mm. Opisane dane przedstawiono w tabeli 39.

Tabela 39. Średnie wartości IMT, masy i indeksu masy LK oraz względnej grubości ścian lewej komory u osób z PNN leczonych hemodializą (HD).

HD	Czas leczenia		p
	< 24 mies.	> 25 mies.	
IMT max. (mm)	$0,713 \pm 0,175$	$0,672 \pm 0,147$	n.s.
LVM (g)	$278 \pm 71,3$	$299 \pm 127,1$	n.s.
LVMI (g/m²)	$149 \pm 34,7$	$172 \pm 69,5$	n.s.
RWT	$0,377 \pm 0,07$	$0,394 \pm 0,13$	n.s.
RWTc	$0,410 \pm 0,08$	$0,440 \pm 0,13$	n.s.

IMT max. – największa wartość średnich pomiarów IMT

LVM – masa lewej komory

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

4.4.3. Grupa chorych po przeszczepie nerki (PN)

Stwierdzono, że średnie wartości masy i wskaźnika masy lewej komory serca (LVM i LVMI), względnej grubości ścian lewej komory serca (RWT, RWTc) oraz grubość kompleksu IMT, były wyższe u osób z czasem krótszym, niż 39 miesięcy od przeszczepu nerki – różnica nie była znamienna statystycznie, w porównaniu z wartościami u chorych po dłuższym okresie, powyżej 40 miesięcy, od przeszczepu (tabela 40).

Porównując podgrupę z krótszym i dłuższym czasem od przeszczepu stwierdzono, że nie było istotnych różnic średnich wartości wymiaru rozkurczowego przegrody, tylnej ściany oraz światła lewej komory w skurczu i w rozkurczu.

Tabela 40. Średnie wartości IMT, masy i indeksu masy lewej komory serca oraz względnej grubości ścian lewej komory w grupie pacjentów z PNN po przeszczepie nerki (PN).

PN	Czas leczenia		p
	< 39 mies.	> 40 mies.	
IMT max. (mm)	0,686 ± 0,21	0,676 ± 0,269	n.s.
LVM (g)	258 ± 73,3	244 ± 87,1	n.s.
LVMI (g/m²)	137 ± 38	134 ± 42,3	n.s.
RWT	0,408 ± 0,115	0,375 ± 0,086	n.s.
RWTc	0,442 ± 0,131	0,420 ± 0,080	n.s.

IMT max. – największa wartość średnich pomiarów IMT

LVM – masa lewej komory

LVMI – wskaźnik masy lewej komory serca

RWT – względna grubość ścian lewej komory serca

RWTc – skorygowana względna grubość ścian lewej komory serca

5. DYSKUSJA

Choroby układu sercowo – naczyniowego są wiodącą przyczyną śmiertelności wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W 1974 roku pojawiło się pierwsze doniesienie o wysokiej śmiertelności z powodu przyspieszonego rozwoju miażdżycowych zmian naczyniowych wśród młodych osób leczonych hemodializą (98). W kolejnych latach wzrastało zainteresowanie wzajemnymi związkami przewlekłych chorób nerek i chorób układu krążenia. Od wielu lat niewydolność nerek jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego, a przebieg kliniczny ostrych zespołów wieńcowych jest często niekorzystny u pacjentów z PNN (112). Zwiększone zagrożenie rozpoczyna się już we wcześniejszych fazach choroby niż schyłkowa niewydolność nerek (5). Większość badań oceniających rokowanie w PNN wykazała, że wartość GFR mniejsza od 60 ml/min/1,73 m², czyli umiarkowana niewydolność nerek (III stadium niewydolności nerek według NKF), wiąże się z przyspieszoną progresją miażdżycy i wyższym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, takich jak: ostry zespół wieńcowy, niewydolność krążenia, nagły zgon sercowy (112).

W schyłkowej fazie niewydolności nerek (V stadium według klasyfikacji NKF - wartość GFR jest niższa od 15 ml/min/1,73 m²) podejmowane są metody leczenia nerkozastępczego, które istotnie przedłużają czas przeżycia, jednak ryzyko sercowo-naczyniowe nie zmniejsza się. Nawet po udanej transplantacji nerki, nadal 50% zgonów jest spowodowanych chorobami układu krążenia mimo, że przeszczepienie nerki uważane jest za najkorzystniejszą metodę leczenia nerkozastępczego w ocenie wpływu na układ krążenia (8, 84, 129).

Poznajemy coraz więcej mechanizmów wpływających na hemodynamiczne, czynnościowe i strukturalne zmiany zachodzące w układzie krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Kliniczna manifestacja zaburzeń dotyczących mięśnia sercowego, to cechy kardiomiopatii: przerost lewej komory, niewydolność skurczowa, niewydolność rozkurczowa. W naczyniach tętniczych

stwierdzono zmiany dwójakiego rodzaju. Opisano tworzenie typowych blaszek miażdżycowych w warstwie śródbłonkowej (atherosclerosis) oraz przebudowę ścian dużych naczyń ze zwiększeniem grubości warstwy środkowej (arteriosclerosis) (157).

Przerost i zaburzenia geometrii lewej komory mają uznaną wartość rokowniczą zarówno w populacji ogólnej jak i u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Od kilku lat wzrasta uznanie dla wartości predykcyjnej pomiaru grubości kompleksu błona wewnętrzna – środkowa tętnicy szyjnej wspólnej w ogólnej populacji. Niewiele jest badań oceniających wartość prognostyczną pomiaru IMT u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Benedetto i wsp. byli pierwszymi autorami, którzy w 2001 roku opisali pozytywną wartość predykcyjną IMT w ocenie ryzyka śmiertelności chorych z PNN (13). Od tego czasu pojawiły się nieliczne doniesienia o przydatności pomiaru IMT u chorych poddanych różnym metodom leczenia nerkozastępczego w ocenie ryzyka chorób układu krążenia (47). Dotychczas brak prac porównujących grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, u chorych leczonych trzema dostępnymi metodami leczenia nerkozastępczego.

Celem badań prezentowanych w tym opracowaniu, była ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna – środkowa tętnicy szyjnej wspólnej oraz zaburzeń morfologii lewej komory serca oraz poszukiwanie zależności między tymi parametrami, w trzech grupach pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, leczonych trzema odmiennymi metodami nerkozastępczymi: hemodializą, dializą otrzewnową i przeszczepieniem nerki.

Omówienie profilu wartości ciśnienia tętniczego

Wartości ciśnienia rozkurczowego, skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego były istotnie wyższe w każdej z trzech grup leczonych nerkozastępczo, czyli CADO, HD i PN, w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 11). Obserwacja ta jest zgodna z danymi z piśmiennictwa, gdzie od lat podkreślany jest związek nadciśnienia z niewydolnością nerek. Choroba nadciśnieniowa stanowi jedną z głównych przyczyn niewydolności nerek o wzrastającym znaczeniu etiologicznym. Niewydolność nerek wymienia się z kolei jako jedną z przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego (146). W prezentowanej pracy, we wszystkich trzech badanych grupach, różniących się metodą

leczenia nerkozastępczego, rozpoznano chorobę nadciśnieniową u znacznego odsetka chorych: 74% w grupie CADO, 77% w grupie HD, 94% w grupie po PN (tabela 27).

Ciśnienie tętnicze w schyłkowej niewydolności nerek jest wypadkową wielu mechanizmów zależnych od etiologii choroby podstawowej, stopnia niewydolności nerek oraz od szeregu biochemicznych, neuroendokrynnych i hemodynamicznych zjawisk, charakterystycznych dla PNN. Ogólnie można stwierdzić, że nadciśnienie indukowane schyłkową niewydolnością nerek zależne jest od wzrostu oporu obwodowego (nieadekwatny wzrost aktywności układu współczulnego, aktywacja układu renina – angiotensyna, endotelina-1, tlenek azotu, przedsionkowy peptyd natriuretyczny) i zwiększonej objętości płynów (objętość krwi, płynu pozakomórkowego, wyższe stężenie sodu). Udział poszczególnych mechanizmów w indukcji lub progresji nadciśnienia jest zmienny w zależności od rodzaju stosowanego leczenia nerkozastępczego (146).

Należy jednak podkreślić, że średnie wartości ciśnienia tętniczego we wszystkich grupach badanych, mieściły się w granicach uznanych za normę. Nie było różnic wartości ciśnienia tętna między każdą z grup badanych a kontrolną, co świadczy o skutecznym doborze leczenia hipotensyjnego w populacji badanych pacjentów leczonych metodami nerkozastępczymi.

Pomiar grubości kompleksu błona wewnętrzna–środkowa – ograniczenia metody

Ocena IMT wydaje się szczególnie atrakcyjna ze względu na nieinwazyjność badania, dużą powtarzalność wyników (w obrębie tej samej pracowni) i niewielką uciążliwość dla osoby badanej. Wśród wszystkich zbadanych osób tylko dwie zostały wyłączone z oceny z powodu złej tolerancji ułożenia ciała, wymaganego przy badaniu ultrasonograficznym naczyń szyjnych.

Pomimo, że pomiarów IMT dokonuje się od kilkunastu lat, dotychczas brak jednolitej techniki pomiaru IMT, a metody stosowane do oceny tego parametru, w różnych pracowniach bywają znacząco odmienne. Istnieją, na przykład, rozbieżności w ocenie ściany bliższej, gdyż w tej lokalizacji spotyka się trudności w identyfikacji granicy światła naczynia i błony wewnętrznej. Sposób pobierania pomiarów ze ściany dalszej tętnicy szyjnej wspólnej, zastosowany w niniejszej pracy, jest taki jak w większości dotychczas przeprowadzonych badań (11, 13, 53, 159, 193). Stosowane są metody

manualne – pomiar ręczny całkowicie zależny od subiektywnej oceny osoby badającej; metody półautomatyczne – obrys badanej struktury ustalany częściowo pod kontrolą wzroku badacza; metody automatyczne – zaprogramowany algorytm komputerowego rozpoznawania skali szarości. Standardowy sposób oznaczenia grubości kompleksu IMT w prezentacji B jest czasochłonny i w dużej mierze uzależniony od subiektywnej oceny osoby badającej. Przeprowadzono kilka badań porównujących wartości IMT uzyskiwane metodami manualnymi i automatycznymi. W większości opracowań stwierdzono, że wiarygodność rezultatów uzyskiwanych obiema metodami jest porównywalna, mimo, że pomiary uzyskiwane metodą automatyczną są przeważnie nieco niższe niż mierzone metodą manualną (137, 159).

Obecnie dąży się do automatyzacji pomiarów – co pozwala na znaczne przyspieszenie procedury (137, 180). Wymaga to jednak specjalnego wyposażenia w aparaturę ultrasonograficzną i komputerową o bardziej zaawansowanej technologii, umożliwiającą cyfrowy zapis i analizę uzyskanych obrazów. Rodzaj oprogramowania wykorzystywanego do oceny automatycznej IMT różni się także pomiędzy pracownikami. Metodyka oceny ultrasonograficznej do chwili obecnej jest odmienna w zależności od możliwości technicznych i preferencji ośrodków prowadzących badania. Kanters i wsp. analizowali metody pomiaru i uzyskane wyniki w 23 badaniach, przeprowadzonych w latach 1991-1995. Ocenili, że największą powtarzalność pomiaru uzyskiwano, gdy średnia wartość IMT była wyliczona z więcej niż jednej projekcji (54, 83). Z tego powodu, podczas przeprowadzonych badań, pomiary IMT wykonywane były obustronnie w dwóch projekcjach. U każdego pacjenta oceniono 40 do 60 punktów pomiarowych. Metoda pobrania jak największej liczby punktów pomiarowych, z wykorzystaniem średniej arytmetycznej do dalszej analizy statystycznej uzyskanych wyników, zmniejsza ryzyko błędu pojedynczego pomiaru. W prezentowanej pracy, wyniki pomiarów w poszczególnych projekcjach (przednia i tylna po stronie prawej i lewej), wykazują zmienność podobną do opisywanej we wszystkich dotychczasowych doniesieniach (tabele 17, 18, 19, 20).

Najczęściej poddawany jest ocenie odcinek od 1 do 3 cm przed rozgałęzieniem tętnicy szyjnej wspólnej, i ten sposób zastosowano w przedstawionej pracy. W niektórych badaniach uwzględniano pomiar IMT także w opuszce i w tętnicy szyjnej wewnętrznej (40, 190). Pomiar IMT na poziomie CCA ma uznaną wartość w ocenie klinicznej i epidemiologicznej. Ocena tej struktury w dalszych odcinkach tętnicy

szyjnej może być utrudniona, ponieważ blaszki miażdżycowe najczęściej lokalizują się w rozwidleniu CCA, a w następnej kolejności w ICA. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ustalonymi na sympozjum w Mannheim w 2004 roku, pomiaru IMT należy dokonywać w odcinkach ściany naczynia wolnej od blaszek miażdżycowych (180).

W przedstawionej pracy analizowano jedynie wyniki pomiarów grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa. Nie oceniano obecności i stopnia zaawansowania blaszek miażdżycowych oraz zwapnień w ścianie tętnicy szyjnej wspólnej, typowych morfologicznych zmian świadczących o zaawansowanym procesie miażdżycowym, gdyż nie były one celem obecnej pracy. Uważa się, że zmniejszona elastyczność ściany tętnicy szyjnej, obecność zwapnień i blaszek miażdżycowych w ścianie naczynia oraz zwiększona grubość ściany tętnicy, to odmienne, niezależne procesy, które mogą współistnieć w rozmaitych konfiguracjach u jednej osoby (14, 57, 153). Wykazano nawet brak korelacji między grubością kompleksu błona wewnętrzna-środkowa a ilością blaszek miażdżycowych, zarówno wśród zdrowych osób, jak i obciążonych nadciśnieniem tętniczym (57).

Pomimo, że stale rośnie znaczenie pomiaru IMT jako markera stopnia zaawansowania niekorzystnych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w układzie krążenia, nadal nie ustalono tzw. normy. Wartości uznawane za prawidłowe zmieniały się w ciągu 20 lat, od chwili publikacji Pignoli (140). Na przykład Simon i wsp. uznają, że wartość IMT równa lub przekraczająca 1 mm jest wskaźnikiem zwiększonego zagrożenia zawałem mięśnia sercowego i/lub zaburzeń krążenia mózgowego (165). Również Asselbergs i wsp. podają wartość IMT 1 mm jako graniczną dla zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo – naczyniowych (10). Z kolei, na podstawie analizy różnych badań przeprowadzonych w grupach osób bez jawnych klinicznie cech chorób układu krążenia, Aminbakhsh i Mancini przyjęli, że ryzyko wystąpienia pierwszego zawału mięśnia sercowego znacznie zwiększa się przy wartości IMT większej lub równej 0,822 mm, a ryzyko udaru mózgu rośnie przy wartości IMT większej lub równej 0,75 mm. Ustalili też, że roczny przyrost IMT równy lub wyższy niż 0,034 mm zwiększa ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (4). Nishizawa i wsp. w analizie danych 438 osób leczonych hemodializą, potwierdzili wartość pomiaru IMT jako niezależnego czynnika predykcyjnego zdarzeń sercowo – naczyniowych. Autorzy ci ustalili przedziały wartości IMT ($\leq 1,0$ mm; 1,0 – 2,0 mm; $\geq 2,0$ mm) ze wzrastającym odpowiednio 3-, 7- i 10- cio

krotnie, poziomem ryzyka zdarzeń sercowo – naczyniowych (126). Najczęściej parametr ten jest oceniany prospektywnie i porównywane są wartości mierzone w ustalonych odstępach czasowych lub przeprowadzana jest ocena związku z badanymi zjawiskami, takimi jak: nagły zgon sercowy, ostry incydent wieńcowy, niewydolność serca, udar mózgu (6, 25, 36, 40, 99, 127, 156).

Zastosowana metodyka przedstawionej pracy pozwoliła jedynie na „statyczną” ocenę kompleksu IMT, bez określenia dynamiki przyrostu grubości, gdyż ocena badanych osób była jednorazowa. Przeprowadzone pomiary potwierdziły wyraźną zależność IMT od wieku we wszystkich badanych grupach, także dla osób zdrowych. Dodatnia korelacja IMT i wieku, opisana została w kilku dotychczasowych badaniach (27, 35, 55, 67, 108, 139, 154).

Pomiar IMT to nie jedyny parametr oceniany podczas ultrasonograficznego badania tętnic szyjnych wspólnych. W wielu badaniach mierzono także średnicę światła naczynia, obliczano iloraz średnicy i grubości ściany tętnicy oraz pole powierzchni przekroju. Przydatność parametrów możliwych do uzyskania podczas badania tętnicy szyjnej wewnętrznej, jest oceniana odmiennie przez różne grupy badawcze. Podczas gdy, pomiar IMT jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, najczęściej nie wykazywano statystycznie znamiennych różnic dla średnicy światła tętnicy szyjnej wspólnej, (58, 151). Takie zjawisko można uzasadnić dynamiką zmian adaptacyjnych ściany naczynia, stymulowanego w czasie przez różne czynniki patologiczne, na przykład podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Początkowo proces przebudowy (pogrubienie) ściany naczynia postępuje równolegle z kompensacyjnym poszerzeniem światła tętnicy. W następnym etapie jednak, w miarę dalszego przyrostu grubości ściany, następuje stopniowe zawężanie wewnętrznego wymiaru naczynia (86, 193). Z tego powodu, ocena średnicy światła tętnicy szyjnej wspólnej oraz korelacja tej wartości z IMT nie jest prognostycznym i diagnostycznym elementem badania CCA, zwłaszcza w ocenie jednorazowej. W prezentowanym opracowaniu nie przedstawiono uzyskanych pomiarów światła CCA, planując wykorzystanie tych danych w dalszych badaniach prospektywnych. Być może będą to parametry przydatne w określeniu różnych faz przebudowy naczynia, chociaż dynamika zmian średnicy światła w schyłkowej niewydolności nerek, jest odmienna niż w populacji ogólnej. London i wsp. wykazali, że w schyłkowej niewydolności nerek, naczynia typu elastycznego, a więc między innymi tętnica szyjna wspólna, poszerzają się znacząco. Z tego powodu rzadko obserwowane są

istotne hemodynamicznie zawężenia światła CCA przez typowe blaszki miażdżycowe (102).

Ocena form geometrii lewej komory w zależności od metody leczenia nerkozastępczego

Zaburzenia geometrii lewej komory stwierdzono w prezentowanej pracy u 75% badanych chorych z całej badanej grupy z przewlekłą niewydolnością nerek. Wśród osób leczonych hemodializą przeważała forma przerostu ekscentrycznego (EH), co stanowiło 59% badanych. U osób po przeszczepie nerki stwierdzono także, że forma EH przerostu występuje w przeważającym odsetku - 48%. Prawidłową formę geometrii lewej komory wykazano w grupie HD w najmniejszym odsetku osób, 18%, w porównaniu z grupami CADO, 40% i po PN, 22%. Chorzy leczeni metodą dializy otrzewnowej mieli najwyższy udział procentowy osób z prawidłową geometrią lewej komory – 40%, ale też najwyższy odsetek osób z przerostem koncentrycznym (CH), w porównaniu z pozostałymi grupami leczonymi nerkozastępczo. (rysunek 5, tabela 15). Wyniki badań różniły się od uzyskanych wcześniej w naszym ośrodku, co może przemawiać za bardziej skutecznym wpływem leczenia CADO na kontrolę ciśnienia tętniczego i objętości krwi w chwili przeprowadzenia prezentowanego badania (46).

Formę przebudowy koncentrycznej uważa się za najbardziej typową dla nadciśnienia tętniczego (80, 173). Współistnienie choroby nadciśnieniowej z przewlekłą niewydolnością nerek, jest od wielu lat dobrze udokumentowane w piśmiennictwie. W prezentowanej pracy nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 74% badanych w grupie CADO i HD. Choroba nadciśnieniowa była rozpoznana aż u 94% chorych leczonych przeszczepem nerki (tabela 27). Forma przebudowy koncentrycznej (CR) została stwierdzona u stosunkowo małej liczby osób badanych: po 10% w grupie CADO i po PN, a w grupie HD żadna z badanych osób nie miała tej formy geometrii LK.

Okazało się, że obliczone wskaźniki określające przerost i formę geometrii lewej komory serca (LVM, LVMI, RWT, RWTc) były niższe u pacjentów z krótszym czasem leczenia nerkozastępczego w grupie CADO i HD. Nie znaleziono takiej zależności dla pacjentów po przeszczepie nerki. W tej grupie można zauważyć nawet tendencję do regresji podwyższonych wartości wskaźników masy lewej komory. Podobne

zjawisko zauważyli w 2002 roku de Lima i wsp. badając pacjentów w 2-3 tygodnie, 12 i 40 miesięcy po przeszczepie nerki (97).

Przerost mięśnia lewej komory oszacowano uproszczoną metodą, rutynowo stosowaną w codziennej diagnostyce echokardiograficznej. Pomiar grubości przegrody i tylnej ściany z prezentacji M-mode powyżej 11 mm wykorzystano do przeprowadzenia prostej, szybkiej oceny obecności przerostu mięśnia lewej komory.

W grupie CADO, w największym odsetku pacjentów (23 osoby - 60,5%), wykazano prawidłową grubość ścian lewej komory. Niesymetryczny przerost przegrody był najczęściej spotykaną formą przerostu we wszystkich trzech badanych grupach. Występował on u 23,7% chorych z grupy CADO, u 37,5% w grupie HD i u 38% w grupie PN. Symetryczny przerost, zarówno przegrody jak i ściany tylnej, występował u mniej niż 25% pacjentów w każdej z badanych grup.

Uzyskane wyniki należy oceniać uwzględniając wpływ szeregu parametrów na przebudowę mięśnia sercowego w przewlekłej niewydolności nerek. Przerost mięśnia sercowego jest indukowany, jak wiadomo, przez wzrost obciążenia objętościowego i/lub ciśnieniowego, podobnie jak populacji ogólnej. Niewydolność nerek w sposób szczególny modyfikuje wpływ patologicznych czynników na przebudowę lewej komory serca poprzez zaburzenia hemodynamiczne, biochemiczne i neuroendokrynne takie jak: anemizacja, przetoka tętniczo – żylna, przewodnienie, retencja sodu, wzmożona aktywność układu adrenergicznego, przedsionkowy peptyd natriuretyczny czy aktywacja układu RAA (6, 68, 69, 84, 103, 106, 111, 131, 157, 161, 174, 182).

Należy uwzględnić także wpływ stosowanego leczenia farmakologicznego, w tym hipotensyjnego, na przebudowę lewej komory serca. Leczenie cyklosporyną u chorych po przeszczepie nerki, ma również istotny wpływ na przerost lewej komory i progresję/indukcję nadciśnienia (41, 179, 184). Opisano także wzrost wrażliwości baroreceptorów pod wpływem leczenia cyklosporyną, co może zaburzać równowagę między aktywnością współczulną i przywspółczulną (59). Wyniki uzyskane w prezentowanej pracy przemawiają za relatywnie mniejszym niż oczekiwany, pozytywnym wpływem na układ krążenia, jaki wiązano z leczeniem metodą przeszczepienia nerki, chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

Grubość kompleksu błona wewnętrzna – środkowa w grupach leczonych trzema różnymi metodami nerkozastępczymi

Ocena morfologii i zaburzeń funkcji śródbłoka ścian naczyń tętniczych jest przedmiotem licznych badań przeprowadzanych w ostatnich latach w różnych populacjach (25, 60, 190, 193). Uzyskane wyniki są wciąż niejednoznaczne. Bez wątpienia, już od wczesnych faz niewydolności nerek, obserwuje się zmniejszoną podatność ściany tętnicy szyjnej wspólnej (90, 153). Potwierdzono istotne znaczenie dysfunkcji śródbłoka w rozwoju powikłań naczyniowych w niewydolności nerek (8, 17, 48, 113, 119, 170). Pojawiły się doniesienia o braku jednoznacznych danych, potwierdzających zwiększenie grubości ściany tętnicy u chorych w różnych stadiach niewydolności nerek. Rossi i wsp. stwierdzili, że u osób z niewydolnością nerek nie było różnic wartości IMT po porównaniu osób chorych i zdrowych z grupy kontrolnej (153). Konings i wsp. przeprowadzili badania chorych z PNN, leczonych hemodializą, ciągłą dializą otrzewnową oraz zachowawczo, nie wymagające leczenia nerkozastępczego ze względu na mniejsze zaawansowanie niewydolności nerek. W ocenie wartości IMT tych chorych, nie uwidoczniło się różnic między grupami leczonymi odmiennymi metodami. Podatność ścian tętnicy szyjnej wspólnej była obniżona zarówno u osób nie leczonych nerkozastępczo jak i u leczonych dializami (90).

W prezentowanej pracy wykazano, że wszyscy chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek, leczeni różnymi metodami nerkozastępczymi, mieli większą średnią wartość IMT niż osoby zdrowe (rys.6). Takie wyniki przeprowadzonej analizy są zgodne z większością ostatnich doniesień (25, 27, 47, 89, 109, 125, 142, 164, 170, 178). Porównanie uzyskanych obecnie pomiarów, między grupami osób leczonych trzema różnymi metodami nerkozastępczymi, wykazało, że najwyższe wartości IMT mieli chorzy leczeni hemodializą, a najniższe – pacjenci leczeni metodą dializy otrzewnowej. Różnice między wartościami IMT grup HD i CADO oceniono jako statystycznie istotne (tab.17). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono podobnych badań porównawczych na ten temat.

Nergizoglu i wsp. zbadali 50-cio osobową grupę leczonych hemodializą i stwierdzili podwyższone wartości IMT. Nie udowodnili, jednakże, korelacji IMT z czasem leczenia nerkozastępczego (125). Podobnie grupa badaczy japońskich z

Uniwersytetu Medycznego w Osace oraz Hojs ze Słowenii, nie znaleźli związku IMT z czasem od rozpoczęcia dializ u chorych hemodializowanych (72, 164). Suwelack i wsp. w swojej pracy nie wykazali korelacji wartości IMT z czasem upływającym od chwili przeszczepu (172). Brzosko i wsp. również nie wykazali związku IMT z czasem po transplantacji nerki (27). Toz i wsp., w grupie 102 pacjentów po PN stwierdzili zależność IMT od czasu trwania fazy schyłkowej niewydolności nerek, bez korelacji z czasem upływającym od transplantacji (181). Malatino i wsp., w badaniu z udziałem osób leczonych hemodializą i dializą otrzewnową, wykazali, że grubość kompleksu IMT jest proporcjonalna do czasu leczenia nerkozastępczego. Powiązali oni tę obserwację z podwyższonymi wartościami HGF, które uznali za jeden z markerów stanu zapalnego (107). Zależność wartości IMT i czasu leczenia hemodializą i dializą otrzewnową potwierdzili też Zoccali i wsp. (196).

W badaniu własnym stwierdzono, że wartości IMT nie były zależne od czasu leczenia nerkozastępczego w żadnej z trzech badanych grup pacjentów z PNN. De Lima i wsp. stwierdzili, że u większości pacjentów, podczas 40 miesięcznego okresu obserwacji po przeszczepie nerki, nastąpiło zmniejszenie wartości IMT oraz redukcja przerostu lewej komory serca – jednak bez całkowitej regresji cech patologicznej przebudowy. Podkreślono, że nie obserwowano poprawy zaburzonej funkcji rozkurczowej lewej komory i obniżonej elastyczności tętnicy szyjnej wspólnej (97). Inne wyniki przedstawili w 2004 roku Mercanoglu F. i wsp., także w prospektywnym badaniu osób leczonych metodą transplantacji nerek, lecz z dłuższym okresem obserwacji (<36, 36 - 72, > 72 mies.). Stwierdzili oni poprawę funkcji rozkurczowej naczyń (w tym badaniu – tętnicy ramiennej) po 36 miesiącach od przeszczepu nerki (115).

Kompleks błona wewnętrzna – środkowa a przerost lewej komory

W prezentowanej pracy analizowano zależność między IMT a parametrami przerostu lewej komory serca. Stwierdzono, że związek tych wskaźników jest różny w każdej z trzech grup badanych pacjentów. W grupie leczonych dializą otrzewnową (CADO) mniejsze wartości IMT miały osoby z niższym wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI). Podobna tendencja, chociaż znacznie słabiej wyrażona, była u chorych z grupy leczonych hemodializą (HD). W obu grupach, CADO i HD, opisane zależności nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej. Benedetto i wsp., w badaniu nieco większej

niż w obecnej pracy, grupy osób leczonych dializą otrzewnową (47 osób) i hemodializą (91osób) wykazali, że dodatnią korelacja wartości IMT i masy lewej komory oraz względnej grubości ścian (13). Podobne zależności w grupie pacjentów hemodializowanych znaleźli Pannier i wsp. (134).

W materiale własnym, u pacjentów po przeszczepie nerki (PN) zaobserwowano, że osoby z niższą wartością IMT miały wyższy wskaźnik masy lewej komory, a u chorych z wyższym IMT stwierdzano niższy wskaźnik LVMI. Ponadto, wszystkie obliczone parametry masy lewej komory (LVMI, LVM, RWT, RWTc), były niższe u pacjentów z dłuższym czasem po przeszczepie nerki (> 40 miesięcy) w porównaniu z grupą leczoną krócej (< 39 miesięcy). Prawdopodobnie zjawisko to można wiązać, z opisywaną w piśmiennictwie regresją przerostu mięśnia lewej komory serca po przeszczepie nerki. De Lima i wsp. obserwowali pacjentów w 2-3 tygodniu oraz po 12 i 40 miesiącach od przeszczepu nerki. Stwierdzili stopniową regresję przerostu lewej komory, a u 25% - normalizację wskaźnika masy LK oraz redukcję grubości IMT (97).

Transplantacja nerek jest metodą leczenia nerkozastępczego uważaną za najkorzystniejszą w ocenie zmian hemodynamicznych w układzie krążenia (46, 136). Ekspresja większości czynników wywierających wpływ na przebudowę mięśnia lewej komory serca i ścian naczyń tętniczych ulega znacznym zmianom po przeszczepieniu nerki. Następuje zmniejszenie parametrów krążenia hiperkinetycznego, między innymi wskutek zamknięcia przetoki tętniczo – żylniej. Obniżają się parametry ciśnienia tętna i obciążenia wstępnego, co korzystnie modyfikuje hemodynamiczne czynniki przebudowy sercowo – naczyniowej. Pojawiają się jednak także czynniki niekorzystne, jak na przykład: wyższa wartości ciśnienia skurczowego po rozpoczęciu leczenia cyklosporyną, dyslipidemia czy podwojona częstość zachorowania na cukrzycę insulinozależną w wyniku stosowania immunosupresji ostatnio stosowanym nowym cytostatykiem – takrolimus (41, 122, 184,).

W prezentowanej pracy poszukiwano zależności między wartością IMT a geometrią lewej komory serca, klasyfikowaną na podstawie wartości LVMI i RWT z podziałem na cztery formy: prawidłową, przebudowę ekscentryczną, przerost ekscentryczny i przerost koncentryczny. W materiale własnym, w żadnej z trzech grup pacjentów leczonych metodami nerkozastępczymi, nie wykazano związku między IMT a rodzajem zaburzonej formy geometrii lewej komory serca (CR, CH, EH). Jedynie w grupie po PN uwidoczniono, ciekawe, choć nieoczekiwane zjawisko. Okazało się, że

osoby z formą przerostu koncentrycznego (CH), mają niższe wartości IMT, w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono formę przebudowy koncentrycznej (tabela 25). W dostępnym piśmiennictwie najczęściej wskazuje się na korelacje wysokich wartości IMT z przerostem koncentrycznym (13). Nie znaleziono prac opisujących relacje między IMT a przerostem lewej komory klasyfikowanym według definicji zastosowanej w niniejszej pracy (Devereux).

Kompleks błona środkowa – wewnętrzna a choroba wieńcowa

Wieloletnie badania populacyjne udowodniły wartość prognostyczną pomiaru IMT w ocenie zagrożenia chorobą wieńcową, a nawet dodatnią korelację z liczbą zmienionych naczyń wieńcowych (11, 32, 61, 81, 82, 88, 91, 145, 154, 156). Zwiększone zagrożenie chorobą wieńcową wśród pacjentów z PNN jest także zjawiskiem znanym od wielu lat. Cechy niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek mogą pojawić się nawet przy braku istotnych zmian w naczyniach wieńcowych w badaniu angiograficznym. Koronarografia nie uwidacznia wszystkich zmian strukturalnych ścian naczyń tak dokładnie jak ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (IVUS). Jest to jednak metoda równie inwazyjna jak koronarografia, a znacznie trudniej dostępna i bardziej kosztowna. Ocena zmian morfologii ścian naczyń tętniczych metodą nieinwazyjną ma szczególną wartość prognostyczną w grupie chorych z PNN z wyższym stopniem zagrożenia chorobami układu sercowo – naczyniowego (13, 47).

W materiale własnym stwierdzono statystycznie znamiennej zależność wyższych wartości IMT i rozpoznania choroby wieńcowej we wszystkich trzech grupach badanych osób. Nie we wszystkich dotychczasowych badaniach uwidoczniło się takie zależności. Grupa badaczy z Białegostoku wykazała ostatnio brak korelacji wartości IMT z rozpoznaniem choroby wieńcowej u pacjentów leczonych dializą otrzewnową (139). Z kolei Ekart i wsp., w badaniu większej grupy pacjentów (99 osób) leczonych hemodializą, wykazali ścisłą zależność pomiaru IMT i obecności choroby wieńcowej, podkreślając istotną wartość predykcyjną tego parametru w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń sercowo - naczyniowych (47).

Kompleks błona środkowa – wewnętrzna a wybrane parametry biochemiczne

W dostępnym piśmiennictwie opinie na temat oceny ryzyka sercowo - naczyniowego w przewlekłej niewydolności nerek są znacznie zróżnicowane. Niektórzy uważają, że wartość „klasycznych” czynników ryzyka jest niewielka w tej grupie chorych (17, 51, 72, 161, 182). Analiza relacji wartości IMT z „klasycznymi” czynnikami ryzyka w prezentowanej pracy wykazała brak zależności od poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu-HDL, glukozy, BMI. W prezentowanym materiale nie wykazano także zależności wartości IMT od rozpoznania cukrzycy. Natomiast w dużym badaniu (716 osób), pacjentów leczonych hemodializą, Ishimura i wsp. wykazali, że osoby z cukrzycą miały wyższe wartości IMT (77). Chorzy badani w ramach obecnej pracy stanowili grupę pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną i leczoną przewlekłą niewydolnością nerek, przed przeprowadzeniem oceny w ramach prezentowanego badania. Pomiary wykonano w trakcie wcześniej rozpoczętej terapii hipotensyjnej, farmakologicznej korekty zaburzeń gospodarki lipidowej, czy innych zaburzeń metabolicznych i biochemicznych. Tak więc, w grupie osób w schyłkowej fazie niewydolności nerek ocena ryzyka sercowo – naczyniowego na podstawie „klasycznych” wskaźników zagrożenia, nie jest w pełni wiarygodna. Z tego powodu ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna – środkowa, w tej grupie pacjentów, może posiadać istotną wartość rokowniczą w ocenie zagrożenia chorobą wieńcową.

W wyniku oceny zależności IMT od parametrów biochemicznych i hematologicznych nie stwierdzono korelacji z poziomem hemoglobiny, białka całkowitego, albuminy, fosforanów i wapnia. Dane zawarte w dostępnym piśmiennictwie są niejednoznaczne. Stompór i wsp. znaleźli zależność przyspieszonego przyrostu rocznego IMT od poziomu wapnia u chorych leczonych dializą otrzewnową, bez korelacji z poziomem fosforanów i iloczynem $Ca \times P$ (170). Podobne wyniki uzyskali Marchais i wsp. w grupie osób hemodializowanych (111). Brak korelacji między poziomem cholesterolu a wartością IMT, w grupie pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, stwierdzili Gariepy i wsp. (57). Podobny wynik uzyskał Stompór (170). U osób leczonych hemodializą, Brzosko i wsp. oraz Jogestrand i wsp., wykazali zależność IMT i poziomu cholesterolu całkowitego (25, 79). Suwelack i wsp. wykazali, że osoby po przeszczepie nerki, w prospektywnej ocenie miały dodatnią korelację IMT z poziomem glukozy, parathormonu i ciśnienia tętniczego (172). Jak już

wspomniano wcześniej, w prezentowanym badaniu nie stwierdzono jednak takiej korelacji w żadnej grupie badanych pacjentów.

Kompleks błona wewnętrzna – środkowa a rozpoznanie miażdżycy tętnic obwodowych, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego

W przeprowadzonym badaniu analizowano parametr IMT u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, z rozpoznaniem miażdżycy tętnic obwodowych. Dodatkłą korelację wykazano w grupie pacjentów leczonych dializą otrzewnową i hemodializą. W dostępnym piśmiennictwie są doniesienia potwierdzające tezę, że struktura ściany tętnicy szyjnej wspólnej jest odzwierciedleniem patologii innych tętnic zarówno w populacji ogólnej jak i u osób z przewlekłą niewydolnością nerek (165, 178, 194).

Badania epidemiologiczne wykazały, że w populacji ogólnej stwierdza się zwiększoną grubość kompleksu warstwa wewnętrzna-środkowa (IMT) u osób z nadciśnieniem tętniczym (57, 128, 133). Choroba nadciśnieniowa jest wymieniana jako główna przyczyna zaburzeń mechanizmów regulacji naczyniowej. Badacze holenderscy wykazali, że zmiany ścian naczyń tętniczych u młodych pacjentów z PNN (rozpoznanie niewydolności nerek w wieku 0-14 lat, wiek badanych 20 do 40 lat) były zdeterminowane głównie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (64). Gariepy i wsp. przypuszczają, że wpływ podwyższonych wartości ciśnienia na przebudowę naczyń jest na tyle dominujący, że zetraca się wpływ wieku na przyrost IMT (58). W opublikowanym 3 lata później badaniu, ci sami autorzy stwierdzili, że wpływ nadciśnienia na strukturę kompleksu błona środkowa-wewnętrzna przewyższył efekt oddziaływania innych czynników ryzyka (57).

W zgromadzonym materiale, u większości pacjentów z PNN (82%) rozpoznawano nadciśnienie tętnicze (tab.18). We wszystkich badanych grupach, wartość IMT była wyższa u osób z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Po opracowaniu uzyskanych wyników metodami analizy statystycznej, zależność nie osiągnęła poziomu istotności w grupach CADO i po PN. Jedynie w grupie chorych leczonych hemodializą rozpoznanie choroby nadciśnieniowej dodatnio korelowało z wyższą wartością IMT.

Grubość błony środkowej – wewnętrznej a czas leczenia nerkozastępczego

Wyniki różniące się od wcześniej publikowanych można tłumaczyć znaczącymi różnicami w czasie między faktycznym początkiem niewydolności nerek, a schyłkową fazą choroby, wymagającą leczenia nerkozastępczego. W przedstawionej pracy, grupę badawczą stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni metodami nerkozastępczymi, i data rozpoczęcia terapii była jasno określona. Tak więc analizę wybranych parametrów przeprowadzono w odniesieniu do czasu leczenia nerkozastępczego, czyli czasu, jaki upłynął od chwili rozpoczęcia dializ (hemodializa, ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa) lub od przeszczepienia nerki do daty badania. Analiza uwzględniająca czas, jaki upłynął od chwili faktycznego rozpoczęcia choroby nerek i pierwszej fazy niewydolności nerek, nie była możliwa. Nie udało się skompletować wystarczających danych dotyczących całości przebiegu choroby nerek u wszystkich pacjentów. U osób z pierwszym rozpoznaniem choroby nerek, postawionym dopiero w zaawansowanej fazie choroby, nie jest możliwe określenie rzeczywistego czasu trwania choroby. Ponadto, część badanych osób poddawano innej metodzie leczenia nerkozastępczego, przed sposobem stosowanym podczas przeprowadzonego badania ultrasonograficznego. W grupie leczonej CADO, 8 osób z 38 chorych, było leczonych wcześniej hemodializą. U pacjentów po przeszczepie nerki, 40 osób spośród 50 w grupie, było leczonych hemodializą lub dializą otrzewnową. Pacjenci hemodializowani rzadko, tylko 6 osób na 56, byli dializowani otrzewnowo lub wcześniej przebyli nieudany przeszczep nerki. Niejednorodność stosowanych metod leczenia może powodować odmienne w grupach i u poszczególnych pacjentów, zmiany wybranych parametrów zależne od faktu leczenia nerkozastępczego innymi metodami niż stosowana w trakcie przeprowadzonej oceny. Po dokonaniu analizy uwzględniającej informacje o stosowaniu innej metody leczenia nerkozastępczego niż aktualna, stwierdzono, że w grupie CADO, osoby leczone uprzednio inną metodą nerkozastępczą miały wyższe wartości IMT niż chorzy leczeni dializą otrzewnową jako jedyną metodą. Brzosko i wsp. wykazali, w grupie 33 pacjentów po przeszczepie nerki, brak korelacji IMT z czasem od transplantacji oraz dodatnią zależność u osób wcześniej dializowanych (26, 27).

Według licznych badaczy, dysfunkcja śródbłonna i zmiany w układzie sercowo-naczyniowym rozpoczynają się już we wcześniejszych etapach niewydolności

nerek (17, 75, 90, 153). Jak już wspomniano wcześniej, między innymi z tego powodu przewlekła niewydolność nerek zarówno w fazie schyłkowej jak i w okresie przeddializacyjnym, stanowi uznany, niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego (45, 104, 169). Ciekawa praca przedstawiona została w 2002 r. przez japońskich badaczy z Uniwersytetu Medycznego w Osace. Porównano trzy grupy osób: z niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, leczone hemodializą oraz zdrowe osoby, stanowiące grupę kontrolną. Wykazano, że wyższe wartości IMT u chorych z niewydolnością nerek w grupie HD i leczonych zachowawczo, nie różniły się między sobą. U chorych hemodializowanych wartości IMT nie korelowały z czasem od rozpoczęcia dializ (164). Suwelack i wsp., w prospektywnym badaniu grupy osób po przeszczepie nerki ocenianych przed przeszczepieniem i w 3, 6, 12 miesięcy po zabiegu, nie wykazali istotnych zmian grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa (172). Podobne wyniki uzyskali Zoungas i wsp. oceniając grupę 36 pacjentów po 12 miesiącach po przeszczepie nerki, zauważyli jednak, że pomimo braku regresji zwiększonej wartości IMT stwierdzono poprawę elastyczności naczyń (197). Wyniki badania przedstawionego w prezentowanej pracy wskazują także na brak korelacji czasu leczenia nerkozastępczego z grubością IMT we wszystkich grupach. Nie znaleziono także istotnych różnic między grupami leczonymi odmiennymi metodami leczenia nerkozastępczego. Wyniki takie potwierdzają teorię o wiodącej roli niewydolności nerek i wtórnych zmian metabolicznych i biochemicznych w procesie przyspieszonej progresji zmian miażdżycowych. Podobnie można przyjąć, że rodzaj stosowanego leczenia: zachowawcze lub jedna z metod nerkozastępczych nie ma wpływu na proces indukcji dysfunkcji śródbłonna i w konsekwencji postępujących zmian naczyniowych i w mięśniu sercowym (134).

Nadciśnienie tętnicze i przerost mięśnia sercowego, to dwa z udowodnionych działań ubocznych cyklosporyny. Okazało się, że leczenie cyklosporyną wpływa niekorzystnie na profil dobowy wartości ciśnienia tętniczego poprzez zniesienie fizjologicznego, nocnego „spadku” ciśnienia tętniczego (41). Rogers i wsp. oceniali stan układu sercowo – naczyniowego dla 183 osób po przeszczepie nerki i stwierdzili, że sterydoterapia stosowana po zabiegu przeszczepienia nerki zwiększa ryzyko powikłań poprzez podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, zwyżkę masy ciała oraz zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej (150). Wydaje się, że grupa pacjentów po przeszczepie nerki prezentowana w niniejszej pracy, była obciążona większą ilością czynników ryzyka niż uznawane za klasyczne, stosowane przy ocenie w populacji

ogólnej. W grupie chorych po PN, poza stosowaniem leków immunosupresyjnych, istotne znaczenie mogą mieć ostatnio wykryte, tak zwane czynniki zapalne i stres oksydacyjny (141).

U chorych z PNN opisano w piśmiennictwie podwyższony poziom wielu markerów procesu zapalnego: białka C-reaktywnego (CRP), interleukiny-6 (IL-6), amyloidu-A(SAA), lipoproteiny-A, czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), ferrytyny, leptyny (17, 18, 89, 162, 169, 170, 192). W innych pracach podkreśla się synergiczne działanie niedożywienia i wpływ czynników genetycznych na gwałtowny rozwój zmian naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (135, 147, 169, 191). Brzosko i wsp. znaleźli dodatnią zależność wartości IMT od poziomu fibrynogenu i t-PA (25, 26, 27).

Istotny wpływ na uzyskane w obecnej pracy wyniki może mieć niejednorodna etiologia, leżąca u podłoża niewydolności nerek badanych osób. Niemożliwe jest dokładne określenie znaczenia wywieranego przez zasadnicze schorzenie nerek na podwyższony poziom cytokin - czynników procesu zapalnego, które zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe (117). Trudno więc jednoznacznie uzasadnić przyczynę zwiększonej grubości IMT. Poza konsekwencją zaburzeń biochemicznych i metabolicznych typowych dla niewydolności nerek, remodeling naczyniowo-sercowy może być spowodowany szeregiem patologii hemodynamicznych, wtórnych do choroby nerek. U osób z nadciśnieniem, nawet przed ujawnieniem się klinicznych cech powikłań narządowych, opisano zmiany morfologii tętnicy szyjnej wspólnej (IMT i średnica światła). Równolegle stwierdzono zmiany struktury lewej komory (przerost ścian, poszerzenie jamy LK) (37, 58, 78, 151).

Badani w prezentowanej pracy chorzy stanowili niejednorodną grupę pod względem stosowanego leczenia, zarówno w chwili przeprowadzenia pomiarów, jak też w przeszłości. Podobnie jak nie poznano jeszcze wszystkich mechanizmów regulacji śródbłonkowych, tak też nie w pełni zbadano wpływ rutynowo stosowanej farmakoterapii na przebudowę naczyń. Znane i udowodnione znaczenie w redukcji procesu zapalnego śródbłonka mają statyny, blokery kanału wapniowego oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (7, 55, 165). W tym roku Olsen i wsp. przedstawili korzystny wpływ 12 - miesięcznego okresu terapii hipotensyjnej (β -bloker i bloker receptora angiotensyny) na redukcję grubości IMT i przerostu lewej komory, u osób z samoistnym nadciśnieniem (130). Inni autorzy opisali również ciekawe zjawisko indukcji tzw. stresu oksydacyjnego przez preparaty żelaza podawane dożylnie pacjentom hemodializowanym. Prowokowało

to powstanie reakcji zapalnej śródbłónka z potwierdzonym wzrostem grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa (45).

Ostatnio podkreśla się rolę śródbłonkowych komórek prekursorowych. Są to niezróżnicowane komórki szpiku obdarzone zdolnością przekształcenia w dojrzałe komórki śródbłónka, uzupełniające obszary uszkodzenia. Stosowanie statyn może zwiększać ilość krążących komórek prekursorowych. Erytropoetyna okazała się także fizjologicznym stymulantem zwiększającym mobilizację komórek multipotencjalnych (48).

Wśród analizowanych danych nie uwzględniono faktu palenia tytoniu z powodu małej liczebności palących wśród badanej grupy pacjentów (niereprezentatywna liczebność grupy), małej wiarygodności danych (częsty fakt zafałszowania informacji w wywiadzie), oraz zmiennych opinii na temat związku palenia i grubości IMT w analizowanym piśmiennictwie (39, 53, 57, 151). Często stwierdzano brak zależności IMT od nawet długiego okresu palenia u osób chorych, pomimo ustalenia, w tym samym badaniu, dodatniej korelacji IMT i palenia tytoniu wśród osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną (57).

Dodatnia korelacja wartości IMT z rozpoznaniem CHD i miażdżycą tętnic obwodowych, budzi nadzieję, że nowy parametr jakim jest grubość warstwy błona wewnętrzna – środkowa, zwiększy możliwość identyfikacji osób szczególnie zagrożonych powikłaniami naczyniowymi w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W przyszłości, wyniki badań mogą przyczynić się do wdrożenia prewencji niekorzystnych zdarzeń sercowo – naczyniowych poprzez bardziej agresywną redukcję czynników ryzyka.

6. WNIOSKI

1. Schyłkowa niewydolność nerek wpływa na zwiększenie grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, u chorych w okresie leczenia różnymi metodami nerkozastępczymi, w porównaniu z pomiarami u osób zdrowych.
2. Leczenie dializą otrzewnową wiąże się z najmniejszymi wartościami kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, w porównaniu z innymi metodami leczenia nerkozastępczego.
3. Wiek osób badanych wpływa na przyrost grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa, zarówno u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, jak i wśród osób zdrowych.
4. Czas upływający od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego nie wpływa na grubość kompleksu błona wewnętrzna-środkowa u pacjentów z PNN.
5. Przewlekła niewydolność nerek w okresie leczenia nerkozastępczego wiąże się z zaburzeniami geometrii lewej komory serca, widocznymi u 75% chorych. Przerost ekscentryczny jest dominującą formą w grupie po PN i HD. Forma przerostu koncentrycznego występuje ze zbliżoną częstością we wszystkich trzech grupach leczonych odmiennymi metodami nerkozastępczymi: CADO, HD, po PN. W grupie CADO stwierdzono największy odsetek osób z niezaburzoną geometrią lewej komory.
6. Wartość IMT nie pozostaje w związku ze wskaźnikiem masy lewej komory serca.
7. U większości pacjentów z PNN nie ma zależności między wartością IMT a poszczególnymi formami zaburzonej geometrii lewej komory serca.
8. Podwyższone wartości IMT korelują z rozpoznaniem choroby wieńcowej w grupach CADO, HD i po PN oraz ze stwierdzeniem miażdżycy tętnic obwodowych w grupie CADO i HD.
9. Nadciśnienie tętnicze pozostaje w związku ze zwiększoną grubością IMT, jedynie u pacjentów leczonych hemodializą. Przy stosowaniu pozostałych metod leczenia nerkozastępczego, CADO i po PN, nie stwierdzono korelacji IMT z rozpoznaniem choroby nadciśnieniowej. Pomiar IMT nie pozostaje w związku z rozpoznaniem cukrzycy, w każdej z grup leczonych metodami nerkozastępczymi.

7. STRESZCZENIE

Przewlekła niewydolność nerek związana jest ze znacznie podwyższonym ryzykiem chorób układu krążenia oraz z podwojoną śmiertelnością z powodu zdarzeń sercowo - naczyniowych. Około połowa zgonów, wśród osób leczonych nerkozastępczo, spowodowana jest zawałem mięśnia sercowego, niewydolnością serca, nagłym zatrzymaniem krążenia lub udarem mózgu. W populacji ogólnej powszechnie uznana jest rola monitorowania zagrożenia za pomocą „klasycznych” czynników ryzyka. Często okazują się one niewystarczające w prognozowaniu w przewlekłej niewydolności nerek, co jest powodem poszukiwania nowych markerów ryzyka chorób układu sercowo - naczyniowego. Przerost mięśnia lewej komory serca ma obecnie uznaną wartość predykcyjną. Ostatnio jednym z bardziej interesujących kierunków badań jest poszukiwanie wiarygodnych metod oceny funkcji śródbłonna i zmian morfologicznych ścian naczyń. Wzrasta znaczenie pomiaru grubości kompleksu błona wewnętrzna – środkowa (IMT) w ocenie ryzyka chorób układu krążenia. W populacji ogólnej przeprowadzono już szereg badań w dużych grupach osób, natomiast niewiele wiadomo o przydatności pomiaru IMT u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

Celem przeprowadzonych badań był pomiar kompleksu IMT, ocena form geometrii lewej komory serca oraz poszukiwanie wzajemnych korelacji między tymi parametrami wśród osób ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych trzema różnymi metodami nerkozastępczymi. Podjęto także próbę ustalenia związków pomiaru IMT z rozpoznaniem choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, miażdżycy tętnic obwodowych oraz z poziomem niektórych oznaczeń biochemicznych.

Badaniem objęto 144 osoby ze schyłkową niewydolnością nerek leczone w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AMG. Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników. Badanych pacjentów oceniano w trzech grupach badawczych. W grupie leczonych ciągle ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) znalazło się 38 osób (20 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku 48 ± 14 lat. W grupie hemodializowanych (HD)

było badanych 56 chorych (37 mężczyzn i 19 kobiet) w wieku $52,5 \pm 15$ lat. Grupa osób po przeszczepie nerki (PN) liczyła 50 pacjentów (36 mężczyzn i 14 kobiet) ze średnią wieku $48,6 \pm 14$ lat.

Badania ultrasonograficzne tętnic szyjnych i serca przeprowadzono w Pracowni Echokardiograficznej Zakładu Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń AMG, aparatem HP Sonos 2000 przy użyciu sondy liniowej 7,5/5,5 MHz oraz sondy kątowej 2,5/2,0 MHz. U chorych leczonych HD pomiary były wykonywane w dniach między dializami. Pacjenci z grupy CADO byli badani w stanie wypełnienia otrzewnej płynem dializacyjnym. Mierzono grubość kompleksu IMT obu tętnic szyjnych wspólnych w dwóch projekcjach, na odcinku 1-3 cm przed rozwidleniem. Do dalszych analiz wykorzystano uśrednioną wartość pomiarów z każdej projekcji. Do pomiaru parametrów morfologicznych lewej komory serca wykorzystano prezentację M-mode projekcji przymostkowej. Uzyskane wartości posłużyły do obliczenia masy (LVM) i wskaźnika masy lewej komory serca (LVMI) przy wykorzystaniu wzoru wg konwencji Penna. Obliczono także względny wskaźnik grubości ścian (RWT, RWTc). Wyliczone parametry pozwoliły na ustalenie czterech różnych form geometrii lewej komory z podziałem na formę prawidłową, remodeling koncentryczny, przerost koncentryczny i przerost ekscentryczny.

Ocena zmierzonych wartości IMT, LVMI, RWT opierała się na przekroczeniu wartości:

- cechy w stosunku do mediany w ustalonych przedziałach wiekowych dla IMT,
- cechy w stosunku do normy dla LVMI 108 g/m^2 u kobiet i 118 g/m^2 u mężczyzn oraz wskaźnika 0,44 dla RWT.

Analizowano zależność pomiarów IMT od parametrów biochemicznych takich jak: cholesterol całkowity, frakcję HDL cholesterolu, glukoza, hemoglobina, erytrocyty, białko całkowite, albuminy, fosforany nieorganiczne, wapń, parathormon, wskaźnik adekwatności dializy Kt/V. W całej badanej grupie nie stwierdzono zależności IMT od wartości analizowanych parametrów biochemicznych.

Zaburzenia geometrii lewej komory stwierdzono u 75% wszystkich chorych z PNN. Dominującą formą był przerost ekscentryczny, występował u 46% wszystkich chorych. W grupie HD aż 59% pacjentów miało tę formę przerostu, w grupie po PN – 48%, w grupie CADO tylko 24% badanych. Forma przerostu koncentrycznego występowała w podobnym odsetku we wszystkich trzech grupach pacjentów: 23% w HD, 20% w PN i 26% w CADO. Przebudowę koncentryczną stwierdzano rzadko, po 10% badanych w

grupach CADO i po PN. W grupie HD żadna z badanych osób nie miała tej formy zaburzeń geometrii.

Wartość IMT była wyższa w każdej grupie z przewlekłą niewydolnością nerek (CADO, HD i po PN) w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród osób z PNN najniższe wartości IMT mieli chorzy leczeni metodą CADO, a najwyższe pomiary IMT stwierdzono w grupie HD. Pomiar IMT w grupie PN był niższy niż w HD, lecz różnica nie była statystycznie istotna.

Zależność IMT i wskaźnika masy LK nie była istotna statystycznie w grupie chorych z PNN. Wykazano, że w grupach HD i CADO, wartość IMT nie miała związku ze stwierdzoną formą zaburzonej geometrii lewej komory. Jedynie u chorych po PN, stwierdzono znamienne różnice wartości IMT w porównaniu osób z formą przerostu koncentrycznego (CH) i z przebudową koncentryczną (CR). Przeszczep nerki spowodował odmienne zmiany morfologiczne struktur układu krążenia. Osoby z niższą wartością IMT miały wyższy wskaźnik LVMI. Zjawisko takie zachęca do dalszych, prospektywnych badań dynamiki zmian morfologicznych w układzie krążenia w tej grupie pacjentów.

Ważnym wnioskiem prognostycznym okazał się związek pomiaru IMT z chorobą wieńcową. We wszystkich grupach z PNN wyższe wartości IMT dodatnio korelowały z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego. Rozpoznanie miażdżycy tętnic obwodowych w grupie CADO i HD także wiązało się z pomiarem wyższych wartości IMT. Cukrzyca i choroba nadciśnieniowa nie miały związku z mierzoną grubością kompleksu IMT u większości chorych z PNN, jedynie w grupie HD osoby z rozpoznaną chorobą nadciśnieniową miały wyższe wartości IMT.

Wyniki przedstawionych badań stwarzają nadzieję, że włączenie do rutynowej diagnostyki oceny kompleksu IMT, zwiększy możliwość identyfikacji osób szczególnie zagrożonych powikłaniami naczyniowymi, co umożliwiłoby bardziej agresywne postępowanie profilaktyczne w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

8. Piśmiennictwo

1. Agewall S., Bjorn F. *Microalbuminuria and intima-media thickness of carotid artery in clinically healthy men*. Atherosclerosis. 2002 Sep; 164(1):161-166.
2. Allan P., Mowbray P., Lee A. et al. *Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic peripheral arterial disease*. Stroke; 1997; 28:348-352.
3. Altman D. *Practical Statistics for Medical Research*. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC. Boca Raton. Florida. 2001.
4. Aminbakhsh A. Mancini G. *Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review*. Clin Invest Med. 1999 Aug;22(4):149-157.
5. Anavekar N.S. i wsp. *Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction*. N Engl J Med. 2004; 351:1285.
6. Anavekar N.S., Pfeffer M.A. *Cardiovascular risk in chronic kidney disease*. Kidney Int Supl 2004 Nov; (92):S11-15.
7. Anderssen S., Hjelstuen A., Hjermann I., Bjerkan K., Holme I. *Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives*. Atherosclerosis. 2005 Feb; 178(2):387-397.
8. Annuk M., Zilmer M., Lind L., Linde T., Feelstrom B. *Oxidative Stress and Endothelial Function in Chronic Renal Failure*. J Am Nephrol. 2001; 12: 2747-2752.
9. Armentano R., Graf S., Barra H., Velikovsky G., Baglivo H., Sanchez R., Simon A., Pichel R., Levenson J. *Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients*. Hypertension. 1998; 31(2): 534-539.
10. Asselbergs F., van Roon A., Hillege H., de Jong P., Gans R., Smit A., van Gilst W. *Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria*. Stroke. 2005 Feb;
11. Balbarini A., Buttitta F., Limbruno U., Petronio A., Baglini R., Strata G., Mariotti R., Ciccone M., Mariani M. *Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease*. Angiology. 2000 Apr; 51(4):269-279.
12. Belhassen L., Carville C., Pelle G., Monin J., Teiger E., Duval-Moulin A., Dupouy P., Dubois Rande J., Gueret P. *Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery*. J Am Coll Cardiol. 2002 Apr; 39(7):1139-1144.
13. Benedetto F., Mallamaci F., Tripepi G., Zoccali C. *Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients*. J Am Soc Nephrol. 2001 Nov; 12(11):2458-2464.
14. Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M. *Influence of age, risk factors and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness :clinical application*. Am J Hypertens. 2002 Dec; 15(12):1101-1108.

15. Bertinchant J. *Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure*. Arch Mal Coeur Vaiss. 2004 Sep; 97(9):881-888.
16. Bickel J., Doksum K. *Matematical Statistics*. 2nd ed. Prentice Hall. New Jersey. 2000.
17. Bolton C., Downs L., Victory J., Dwight J., Tomson Ch., Mackness M., Pinkney J. *Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines*. Nephrol Dial Transplant; 2001; 16:1189-1197.
18. Borazan A., Aydemir S., Sert M., Yilmaz A. *The effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on serum homocysteine and C-reactive protein levels*. Mediators Inflamm. 2004 Dec; 13(5-6):361-364.
19. Borhani N., Mercuri M., Borhani P., Buckalew V., Cannosa-Terris M., Carr A. et al. *Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS)*. A randomised trial. JAMA 1996; 276: 785-791.
20. Van Bortel L., Vanmolkot F., van der Heijden-Spek J., Bregu M., Staessen J., Hoeks A. *Does B-mode common carotid artery intima-media thickness differ from M-model?* Ultrasound Med Biol. 2001 Oct; 27(10):1333-1336.
21. Bots M., Grobbee D. *Intima media thickness as a surrogate marker for generalis atherosclerosis*. Cardiovasc Drugs Ther. 2002 Jul; 16(4):341-351.
22. Bots M., de Jong P., Hofman A., Grobbee D. *Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: Association with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis*. J Clin Epidemiol. 1997; 50(7):801-807.
23. Bots M. et al. *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation. 1997; 96:1432-1437.
24. Bouthier J., Benetos A., Simon A., Levenson J., Safar M. *Pulsed Doppler evaluation of diameter, blood velocity and blood flow of common carotid artery in sustained hypertension*. J Cardiovascular Pharmacol. 1985; 7(suppl 2):99-104.
25. Brzosko S., Łebkowska U., Małyżko J., Hryszko T., Krauze-Brzosko K., Myśliwiec M. *Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients*. Physiol Res. 2005 Jan 10.
26. Brzosko S., Hryszko T., Łebkowska U., Małyżko J., Małyżko JS., Myśliwiec M. *Plasma tissue-type plasminogen activator, fibrinogen and time on dialysis prior to transplantation are related to carotid intima media thickness in renal transplant recipients*. Transplant Proc. 2003 Dec; 35(8): 2931-2934.
27. Brzosko S., Łebkowska U., Małyżko J., Hryszko T., Pawlak K., Myśliwiec M. *Correlation between carotid intima-media thickness and hematocrit and haemoglobin values in renal transplant recipients*. Clin Transplant. 2001 Oct; 15(5):349-353.
28. Burke G., Evans G., Riley W., Sharrett A., Howard G., Barnes R., Rosamond W., Crow R., Rautaharju P., Heiss G. *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults*. Stroke. 1995; 26:386-391.
29. Chambless L., Zhong M., Arnett D., Folsom A., Riley W., Heiss G. *Variability in B-mode ultrasound measurements in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Ultrasound Med Biol. 1996; 22:545-554.
30. Chan C.M. *Hyperlipidemia in chronic kidney disease*. Ann Acad Med Singapore. 2005 Jan; 34(1): 31-35.

31. Cooper W.A., Brinkman W., Petersen R.J., Guyton R.A. *Impact of renal disease in cardiovascular surgery: emphasis on the African-American patient*. Ann Thorac Surg. 2003 Oct.; 76(4); (S):1370-1376.
32. Craven T., Ryu J., Espeland M., et al. *Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study*. Circulation. 1990; 82:1230-1242.
33. Cross J. *Endothelial Dysfunction in Uremia*. Blood Purification. 2002; 20:459-461.
34. Crouse J., Tode J., McKinney W. et al. *Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis*. Stroke; 1997;18:990-996.
35. Crouse J., Byington R., Bond G et al. *Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II)*. Am J Cardiol. 1995; 75:455-459.
36. Cuomo S., et al. *Increased carotid intima-medial thickness in children-adolescents and young adults with a parental history of premature myocardial infarction*. Eur Heart J. 2002, 23: 1345-1350.
37. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., Pessina A., Trimarco B., Zanchetti A. *Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey*. J Hypertens. 2002 Jul; 20(7):1307-1314.
38. Czekalski S., Pawlaczyk K., Oko A., Simachowicz A. *Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej jako czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na przewlekłą niewydolność nerek. Profilaktyka i leczenie*. Nefrol.Dial.Pol. 2002; 6:147-151.
39. Davis P., Dawson J., Riley W., Lauer R. *Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study*. Circulation. 2001; 104(23):2815-2825.
40. Del Sol A., Moons K., Hollander M., Hofman A., Koudstaal P., Grobbee D., Breteler M., Witteman J., Bots M. *Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? (The Rotterdam Study)*. Stroke 2001; 32(7):1532-1544.
41. van Den Veld A., van den Meiracker, Lameris T., Boomsma F., Levi M., Manin't Veld A., Weimar W., Schalekamp M. *Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients*. Hypertension. 1996 Aug; 28(2):304-307.
42. Denarie N., Simon A., Chironi G., Gariepy J., Kumlin L., Massoneau M., Lanoiselee C., Dimberg L., Levenson J. *Difference in carotid artery wall structure between Swedish and French men at low and high coronary risk*. Stroke. 2001;32:1775-1784.
43. Devereux R., Roman M., Ganau A., de Simone G., Okin P., Kligfield P. *Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension*. Hypertension. 1994 June; 23(6-1):802-8109.
44. Devreux R. *Importance of left ventricular mass as a predictor of cardiovascular morbidity in hypertension*. Am J Hypertens. 1989; 2:650-654.
45. Druke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., Descamps-Latscha B., Guerin A., Marchais S., Gausson V., London G. *Iron therapy, advanced oxidation protein products and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease*. Circulation. 2002 Oct; 22: 106(17):2212-2217.
46. Dudziak M. *Ocena wpływu leczenia nerkozastępczego na morfologię i funkcję lewej komory serca u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek*. Rozprawa habilitacyjna. Ann Acad Med Gedan. 2002. T XXXI. supl.
47. Ekart R., Hojs R., Hojs-Fabian T., Balon B. *Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients*. Artif Organs. 2005 Aug; 29(8):615-619.

48. Endemann D., Schiffrin E. *Endothelial dysfunction*. J Am Nephrol. 2004; 15:1983-1992.
49. Ferramosca E., Bellasi A., Ratti C., Raggi P. *Ethiopatogenesis, diagnosis and prevention of vascular calcification in end stage renal disease*. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2005 Apr;3(2):165-71.
50. Fleck C., Schweitzer F., Karge E., Bush M., Stein G. *Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases*. Clin Chim Acta. 2003 Oct; 336(1-2): 1-12.
51. Fleishmann E., Bower J., Salahudeen A. *Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients?* Clin. Nephrol. 2001; 56: 221-230.
52. Frencen M., Krian A. *Cardiovascular operations in patients with dialysis-dependent renal failure*. Ann Thorac Surg. 1999 Sep;887-893.
53. Frost D., Friedl A., Beischer W. *Determination of intima-media thickness of carotid artery: influences of methods, proband and examination variables*. Ultraschall Med. 1998 Aug; 19(4):168-173.
54. Furberg C., Byington R., Riley W. *B-mode ultrasound: a noninvasive method for assessing atherosclerosis*. Cardiovasc Med. 1995;1182-1187.
55. Furberg C., Adams H., Applegate W. *Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group*. Circulation. 1994; 90:1679-1687.
56. Ganau A., Devreux R., Roman M. et al. *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension*. J Am Coll Cardiol. 1992; 19:1550-1558.
57. Gariepy J., Simon A., Massonneau M., Linhart A., Segond P., Levenson J. *Echographic assessment of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension*. Am J Hypertens. 1996; 9:126-136.
58. Gariepy J., Massonneau J., Levenson J., Heudes D., Simon A. and the Groupe de Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail. *Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension*. Hypertension. 1993 Jul; 22(1):111-118.
59. Gerhardt U., Riedasch M., Hohage H. *Cyclosporine A modulates baroreceptor function kidney transplant recipients*. Int J Cardiol. 1999 Feb; 28:68(2):203-208.
60. Geroulakos G., O'Gorman D., Nicolaides A., Sheridan D., Elkeles R., Shaper A. *Carotid intima-media thickness: Correlation with the British regional heart study risk score*. J Intern Med. 1994; 235(5):431-433.
61. Geroulakos G., O'Gorman D.J., Kalodiki E., Sheridan D.J., Nicolaides A.N. *The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease*. Eur Heart J. 1994;15(6): 781-785.
62. Ghali J.K., Liao Y., Simmons B., Castaner A., Guichan C., Cooper R.S. *The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease*. Ann Int Med. 1992; 117: 831-836.
63. Grajek S. *Patofizjologia przebudowy serca*. W: Szyszka A.(red.) Przebudowa serca. Gdańsk 2002:2-30.
64. Groothoff J., Gruppen M., Offringa M., De Groot E., Stok W., Bos W., Davin J., Lilien M., van de Kar N., Wolff E., Heymans H. *Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood*. J Am Soc Nephrol. 2002 Dec;13(12):2953-2961.

65. Guerin A., London G., Marchais S., Metivier F. *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15:1014-1021.
66. Hanefeld M., Koehler C., Henkel E., Fuecker C., Schaper F., Telemkova-Kurktschiev T. *Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study*. Diabet Med. 2000 Dec; 17(12):835-840.
67. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. *Low-dose Metoprolol CR/XL and Fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (BCAPS)*. Circulation. 2001; 103:1721-1732.
68. Hegarty J., Foley R. *Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome*. Nephrol Dial Transpl. 2001; 16:102-104.
69. Higashiuesato Y., Tana T., Tozawa M., Iseki C., Iseki K., Fukiyama K., Takishita S. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism and survival in a cohort of chronic hemodialysis patients*. Clin Nephrol. 2002 Nov; 58(5):370-375.
70. Hinderliter A.L., Caughey M. *Assessing endothelial function as a risk factor for cardiovascular disease*. Curr Atheroscler Rep; 2003 Nov; 5(6):506-513.
71. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., Seizer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Azen S.P. *The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events*. Ann Int Med. 1988 Feb. 15; 128(4): 262-269.
72. Hojs R. *Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients*. Artif Organs. 2000 Sep; 24(9):691-695.
73. Hou F.F., Ma Z.G., Mei C.L., Rong S., Huang S.M., Liu X.R., Guo Y.S., Wang L., He Q., Wang X.L., Sang X.H., Li X.L. *Cardiovascular disease in Chinese chronic renal insufficiency patients – epidemiology survey*. Zonghua Yi Xue Za Zhi. 2005 Feb. 23; 85(7): 458-63.
74. Howard G., Chambless L., Baxter W. et al. *A multicenter validation study of doppler ultrasound versus angiography*. J Stroke Cerebrovascular Dis; 1991; 1:166-173.
75. Hurwitz E., Netterstrom B. *The intima-media thickness and coronary risk factors*. Int Angiol. 2001 Jun; 20(2):118-125.
76. Irace C., Gnasso A., Cirillo F., Leonardo G., Ciamei M., Crivaro A., Renzulli A., Cotrufo M. *Arterial remodeling of the common carotid artery after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis*. Stroke. 2002; 33(10):2446-2450.
77. Ishimura E., Taniwaki H., Tabata T., Tsujimoto Y., Jono S., Emoto M., Shoji T., Inaba M., Inoue T., Nishizawa Y. *Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis. 2005 May; 45(5):859-865.
78. Jadhav U., Kadam N. *Association of microalbuminuria with carotid intima-media thickness and coronary artery disease – across sectional study Western India*. J Assoc Physicians. 2002 Sep;50:1124-1129.
79. Jogestrand T., Fehrman-Ekholm I., Angelin B., Berglund L., Gabel H. *Increased prevalence of atherosclerotic wall changes in patients with hyperlipidaemia after renal transplantation*. J Intern Med. 1996 Feb;239(2):177-180.
80. Jung H., Choi D., Lee S. *Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients*. Am J Nephrol. 2004 Sep-Oct; 24(5):537-542.

81. Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewłocki T., Pieniążek P., Sokołowski A., Koniecznyńska M. *Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease.* Heart. 2004 Nov; 90(11):1286-1290.
82. Kablak-Ziembicka A., Przewłocki T., Kostkiewicz M., Pieniążek P., Mura A., Podolec P., Tracz W. *Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and angiography finding in patients with coronary artery disease.* Przegl Lek. 2003; 60(10):612-616.
83. Kanters S., Algra A., van Leeuwen M., Banga J. *Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review.* Stroke. 1997 Mar; 28(3):665-671.
84. Kasiske B.L. *Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation.* Transplantation. 2001 Sep 27; 72(6 Suppl):S5-8.
85. Kawada H., Sumimoto T., Okyama H., Hiwada K. *Structure and function of the left ventricle and carotid artery in hemodialysis patients.* Hypertension Res. 2001 May; 24(3):221-227.
86. Kaźmierski R., Watała C., Łukasik M., Kozubski W. *Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria.* J Neuroimaging. 2004 Jul; 14(3):258-264.
87. Kaźmierski R., Watała C., Podsiadły E., Doroszevska J., Adamczewska-Goncarzewicz Z., Tylewska-Wierzbowska S., Kozubski W. *Carotid intima-media thickness better differentiates between groups of stroke patients and persons without cerebrovascular disease than other conventional and novel risk factors.* Folia Morphol; 2004 Aug; 63(3):253-260.
88. Khoury Z., Schwartz R., Gottlieb S. et al. *Relation of coronary artery disease in the aorta, carotid and femoral arteries evaluated by ultrasound.* Am J Cardiol; 1997; 80:1429-1433.
89. Knight E., Rimm E., Pai J., Rexode K., Cannuscio C., Manson J., Stampfer M., Curhan G. *Kidney dysfunction, inflammation, and coronary events: a prospective study.* J Am Nephrol; 2004; 15:1897-1903.
90. Konings C., Dammers R., Rensma P., Kooman J., Hoeks A., Kornet L., Gladziwa U., van der Sande F., Leunissen K. *Arterial wall properties in patients with renal failure.* Am J Kidney Dis. 2002 Jun; 39(6):1206-12.
91. Kotsis V., Pitiriga V., Stabouli S., Papamichael C., Tomanidis S., Rokas S., Zakopoulos N. *Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions.* Am J Hypertens. 2005 May; 18(5 Pt 1):601-606.
92. Labrousse L., de Vincentiis C., Madonna F., Deville C., Roques X., Baudet E. *Early and long term results of coronary artery bypass in patients with dialysis dependent renal failure.* Eur J Cardiothoracic Surg. 1999 May; 15(5):691-696.
93. Lerman A., Zeiher A. *Endothelium function. Cardiac events.* Circulation. 2005 Jan; 111:363.
94. Leurent S., Lacolley P., London G., Safar M. *Hemodynamics of the carotid artery after vasodilatation in essential hypertension.* Hypertension. 1988; 11:134-140.
95. Levick J.R. *An introduction to Cardiovascular Physiology.* Arnold. London 2003; IV Edition, p.6-10.
96. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.* N Engl J Med. 1990; 322: 1561-1566.
97. de Lima J., Vieira M., Viviani L., Medeiros C., Ianhez L., Kopel L., de Andrade J., Krieger E., Lage S. *Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients.* Nephrol Dial transplant. 2002 Apr; 17(4):645-651.

98. Lindner A., Charra B., Sherrard D., Scribner B. *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*. New Engl J Med. 1974; 290:697-701.
99. Lisowska A., Musiał W.J. *Heart failure in the patients with chronic kidney disease*. Roczn Akad Med Białystok. 2004;49:162-165.
100. Liu J.E., Devereux R.B.: *Kliniczna ocena przerostu mięśnia sercowego*. Sheridan D.J.(red): Przerost lewej komory serca. Via Medica. Gdańsk. 1999;15-22.
101. London G. *Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population*. Nephrol Dial Transplant; 2001; 16[Suppl 2]: 3-6.
102. London G., Marchais S., Guerin A., Metivier F. *Arterial structure and function in end-stage renal failure*. Red. Loscalzo J. and London G. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. Oxford University Press, New York 2000; 83-116.
103. London G., Parfrey PS. *Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis*. Adv Ren Replace Ther; 1997; 4:194-211.
104. London G., Guerin A., Marchais S., Pannier B., Safar M., Day M., Metivier F. *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease*. Kidney Int. 1996 Aug;50(2):600-608.
105. Loscalzo J. and London G. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. Oxford University Press, New York 2000; 59-83.
106. Madore F. *Cardiac risk factors in renal disease*. Med. Sci. 2004 Dec; 20(12):1100-1103.
107. Malatino L., Mallamaci F., Benedetto F., Bellanuova I., Cataliotti A., Tripepi G., Zoccali C. *Hepatocyte growth factor predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness in end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis. 2000 Nov; 36(5):945-952.
108. Małek G. *Ultrasonografia Dopplerowska. Zastosowania kliniczne*. T1, Warszawa 2003; 25,65-71,74-105,127-130.
109. Małyszko J., Małyszko J.S., Hryszko T., Brzosko S., Łebkowska U., Myśliwiec M. *Renal transplant recipients with coronary artery disease exhibit impairment in fibrinolysis and structural changes in carotid arteries*. Transpl Int. 2005 Feb; 18(2):256-259.
110. Manning W., Li W., Edelman R. *A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography*. N Engl J Med.; 1993; 328:828-832.
111. Marchais S., Metivier F., Guerin A., London G. *Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant. 1999 Sep;14(9):2178-2183.
112. McCullough P. *Acute coronary syndromes in patients with renal failure*. Curr Cardiol Rep. 2003; 5(4):266-270.
113. McCullough P.A. *Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004 Nov; 13(6):591-600.
114. McCullough P.A. *Acute coronary syndromes in patients with renal failure*. Curr Cardiol Rep. 2003 Jul; 5(4):266-270.
115. Mercanoglu F., Oflaz H., Turkmen A., Kocaman O., Bunyak B., Umman S., Yekeler E., Kasikicoglu E., Meric M., Demirel S., Kucuk M., Sever M. *Does the endothelial function change in renal transplant patients with longer duration of exposure and with higher cumulative doses of cyclosporine?* Transpl Proc. 2004; 36:1361-1366.

116. Mercuri M., Devi K. *Quantitative ultrasonographic evaluation of the carotid arteries in hypertension*. J Cardiovascular Risk. 1995; 2: 27-33.
117. Van Merode T., Hovk P., Hoecks A., Rahn K., Reneman R. *Carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various age*. Ultrasound Med Biol. 1988; 14:563-569.
118. Messerli F.H., Grodzicki T. *Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death*. Eur Heart J. 1992 Sep; Suppl D:66-9.
119. Mezzano D., Pais E.O., Aranda E., Panes O., Downey P., Ortiz M., Tagle R., Gonzalez F., Quiroga T., Caceres M.S., Leighton F., Pereira J. *Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia*.
120. De Michele M., Guarini P., Gaeta G., Cuomo S. *Media-intima thickness: what is it? How is it measured? what is its clinical significance? what are the pending problems?* Ital Heart J. 2001 Oct; 2(10):1074-1077.
121. Morris S., Jardine A. *The vascular endothelium in chronic renal failure*. J Nephrol. 2000 Mar-Apr; 13(2):96-105.
122. Morris-Stif G., Ostrowski K., Balaji V., Moore R., Darby C., Lord R. et al. *Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporin (Neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplants at single institution: interim report of the first 80 cases*. Transpl Int. 1998; 11:334-336.
123. Mudricova T., Szabova E., Tkac I. *Carotid intima-media thickness in relation to macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Wien Klin Wochenschr. 2000 Oct. 27; 112(20): 887-891.
124. Mykkanen L., Zaccaro D.J., O'Leary D.H., Howard G., Robbins D.C., Haffner S.M. *Microalbuminuria and carotid intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: The insulin resistance atherosclerotic study (IRAS)*. Stroke. 1997; 28(9): 1710-1716.
125. Nergizoglu G., Keven K., Gurses M., Aras O., Ertruk S., Duman N., Ates K., Akar H., Akar N., Karatan O., Erbay B., Ertrug A.. *Carotid intima-media thickness and ACE-gene polymorphism in hemodialysis patients*. J Nephrol. 1999 Jul-Aug; 12(4):261-165.
126. Nishizawa Y., Shoji T., Maekawa K., Nagasue K., Okuno S., Kim M., Emoto M., Ishimura E., Nakatani T., Miki T., Inaba M. *Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis. 2003 Mar; 41(3 Suppl 2):S76-79.
127. O'Leary D. et al. *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults*. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999; 340:14-22.
128. Ohya Y., Abe I., Fuji K., Kobayashi K., Onaka U., Fujishima M. *Intima-media thickness of the carotid artery in hypertensive subjects and hypertrophic cardiomyopathy patients*. Hypertension. 1997 Jan.; 29(2):361-365.
129. Olbricht C. *New kidney, but a sick heart. Why many patients with renal failure and kidney transplant die of cardiovascular disease*. MMW Fortschr Med. 1999 Oct 28; 141(43):34-36.
130. Olsen M., Christiansen M., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L., Wiinberg N., Devreux R., Kjeldsen S., Hildebrandt P., Dige-petersen H., Rokkedal J., Ibsen H. *Markers of collagen synthesis is related to blood pressure and vascular hypertrophy: a LIFE substudy*. J Hum Hypertens. 2005 Jan; 13.
131. Orth S., Amann K., Strojek K., Ritz E. *Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure*. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16:67-69.

132. Paliotti R., Ciulla MM., Henning M., Tang R., Bond MG., Mancía G., Magrini F., Zanchetti A. *Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study*. J Hypertens. 2005 Jun; 23(6): 1203-1209.
133. Pall D., Settakis G., Katona E., Csiba L., Kakuk G., Limburg M., Bereczki D., Fulesdi B. *Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension*. Cerebrovasc Dis. 2003; 15(3):167-172.
134. Pannier B., Guerin A., Marchais S., Metivier F., Safar M., London G. *Postischemic vasodilatation, endothelial activation and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease*. Kidney Int. 2000 Mar; 57(3):1091-1099.
135. Papagianni A., Kokolina E., Kalovoulos M., Vainas A., Dimitriadis C., Memmos D. *Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant. 2004 May; 19(5): 1258-63.
136. Parfrey P. *Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management*. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15(5):58-68.
137. Patel S.N., Rajaram V., Pandya S., Fiedler B., Bai Ch., Neems R., Feinstein M., Goldin M., Feinstein S. *Emerging, noninvasive surrogate markers of atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep. 2004 Jan; 6(1):60-68.
138. Pauletto P., Palatini P., Da Ros S., Pagliara V., Santipolo N., Baccilieri, Casiglia E., Mormino P., Pessina A. *Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives*. Arterioscl Thromb and Vasc Biol.; 1999; 19: 1231-1237.
139. Pawlak K., Pawlak D., Brzosko S., Myśliwiec M. *Carotid atherosclerosis is associated with enhanced beta-chemokine levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Atheroscler. 2005 Aug;11.
140. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. *Intimal plus medial thickness of the arterial wall : a direct measurement with ultrasound imaging*. Circulation. 1986; 74(6):1399-1406.
141. Pozzoni P., Pozzi M., Del Vecchio L., Locatelli F. *Epidemiology and prevention of cardiovascular complication in chronic kidney disease patients*. Semin Nephrol. 2004 Sep; 24(5):417-422.
142. Rahn K., Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M., Suwelack B., Witta J. *Vessel wall alterations in patients with renal failure*. Hypertens Res. 2002 Jan; 23(1):3-6.
143. Raitakari O., Toikka J., Laine H., Ahotupa M., Iida H., Viikari J., Hartiala J., Knuuti J. *Reduced myocardial flow reserve relates to increased carotid intima-media thickness in healthy young men*. Atherosclerosis. 2001 Jun;156(2):469-475.
144. Rapisarda A., Meli S., Mirabella C., Leanza A., Cavaliere G., Noto P., Sciacchitano G., Noto R. *Measurement of carotid intima-media thickness and of pressure variability in arterial hypertension in menopause*. Recenti Prog Med. 2002 Oct; 93(10):538-543.
145. Raso F., van Popele N., Schalekamp M., van der Cammen T. *Intima-media thickness of the common carotid arteries is related to coronary atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in older adults*. Angiology. 2002 Sep-Oct; 53(5):569-574.
146. Ribstein J., Mourad G., Argiles A., Mimran A. *Hypertension in end-stage renal failure*. Red. Loscalzo J. and London G. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. Oxford University Press, New York 2000; 273-287.
147. Rigatto C., Parfrey P., Foley R., Negrijn C., Tribula C., Jeffery J. *Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes and relationship with ischemic heart disease*. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:1084-1090.

148. Riley W., Craven T., Romont A., Furberg C. ACAPS Research Group. *Assessment of temporal bias in longitudinal measurements of carotid intimal-medial thickness in the asymptomatic carotid artery progression study*. Ultrasound Med. Biol. 1996; 22:405-411.
149. Riley W., Barnes R., Applegate W. et al. *Reproducibility of non-invasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis*. Stroke; 1992; 23: 1062-1068.
150. Rogers C., Alloway R., Boardman R., Trofe J., Hanaway M., Alexander J., Roy-Chaudhury P., Buell J., Thomas M., Susskind B., Woodle E. *Global cardiovascular risk under early corticosteroid cessation decreases progressively in the first year following renal transplantation*. Transplant Proc. 2005 Mar; 37(2):812-813.
151. Roman M.J., Saba P.S., Pini R., Spitzer M., Pickering T.G., Rosen S., Alderman M.H., Devereux R.B. *Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension*. Circulation. 1992 Dec. 86(6); 1909-1918.
152. Rosfors S., Hallerstram S., Jensen-Urstad K., Zetterling M., Carlstrom C. *Relationship between intima-media thickness in the common artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation*. Stroke. 1998; 29(7): 1378-1382.
153. Rossi M., Cupisti A., Santoro G., Morelli E., Meola M., Barsotti G. *Ultrasonic tissue characterisation of the carotid artery in chronic renal failure patients*. Nephron. 2002 Jun; 91(2):270-275.
154. Rossi M., Cupisti A., Perrone L., Santoro G. *Carotid ultrasound backscatter analysis in hypertensive and healthy subjects*. Ultrasound Med. Biol. 2002 Sep; 28(9):1123-1128.
155. Rostand S.G., Sanders P.C., Rutsky E.A. *Cardiac Calcification in Uremia*. Cardiorenal Disease. 1994, (106):26-29.
156. Salonen R., Salonen J.T. *Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern finnish men*. J Int Med. 1991; 229: 225-231.
157. Sarnak M. et al. *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease*. Hypertension . 2003;42:1050-1065.
158. Schulte-Altdorneburg G., Droste D., Felszeghy S., Kellermann M., Popa V., Hegedus C., Schmid M., Modis L. Ringelstein E., Csiba L. *Accuracy of in vivo carotid B-modeultrasound compared with pathological analysis: intima-media thickening, lumen diameter and cross-sectional area*. Stroke. 2001 Jul; 32(7):1520-1524.
159. Secil M., Altay C., Gulcu A., Cece H., Goktay A., Dicle O. *Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software*. Diagn Interv Radiol. 2005; 11:105-108.
160. Sheikh K., Davidson Ch., Kisslo K. *Comparison of intravascular external ultrasound and digital angiography for evaluation of peripheral artery dimensions and morphology*. Am J Cardiol; 1991; 67:817-822.
161. Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M., Manolio T.A., Peterson D., Stehman-Breen C., Bleyer A., Newman A., Siscovick D., Psaty B. *Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors*. JAMA. 2005 Apr. 13; 293(14):1737-45.
162. Shlipak M., Fried L., Crump C., Bleyer A., Manolio T., Tracy R., Furberg C., Psaty B. *Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency*. Circulation 2003 Jan; 7; 1(4):87-89.
163. Shlipak M.G., Fried L.F, Crump C., Bleyer A.J., Manolio T.A., Tracy R.P., Furberg C.D., Psaty B.M. *Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Person With Renal Insufficiency*. Circulation. 2003; 107:87-92.

164. Shoji T., Emoto M., Tabata T., Kimoto E., Shinohara K., Maekawa K., Kawagishi T., Tahara H., Ishimura E., Nishizawa Y. *Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure*. Kidney Int. 2002 Jun; 61(6):2187-2192.
165. Simon A., Gariépy J., Chironi G., Megnien JL., Levenson J. *Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk*. Am J Hypertens. 2002 Feb.; 20(2):159-169.
166. Stary H., Chandler A., Dinsmore R., Fuster V., Glagov S., Insull W., Rosenfeld M., Schwartz C., Wagner W., Wissler R. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation. 1995; 92:1355-1374.
167. Stensland-Bugge E., Bonna K., Joakimsen O. *Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness: the Tromso Study*. Stroke. 1997; 28(10):1972-1980.
168. Stensland-Bugge E., Bonna K., Joakimsen O. *Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study*. Stroke. 1997 Oct; 28(10):1972-1980.
169. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paulter F., Diczfalussy U., Wang T., Berglund L., Jogestrand T. *Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure*. Kidney Int. 1999 May; 55(5):1899-1911.
170. Stompór T., Kraśniak A., Sułowicz W., Dembińska-Kieć A., Janda K., Wójcik K., Tabor B., Kowalczy-Michalek M., Zdzienicka A., Janusz-Grzybowska E. *Changes in common carotid artery intima media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 404-412.
171. Suehiro S., Shibata T., Sasaki Y., Murakami T., Hosono M., Fujii H., Kinoskita H. *Cardiac surgery in patients with dialysis-dependent renal disease*. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Dec; 5(6):376-381.
172. Suwelack B., Gerhardt U., Witta J., Rahn K., Hohage H. *Effect of homocysteine on carotid intima-media thickness after renal transplantation*. Clin Transplant. 2000 Dec; 14(6):555-560.
173. Szyszka A. *Diagnostyka echokardiograficzna przebudowy nadciśnieniowej serca*. Red.Szyszka A. *Przebudowa serca*. Via Medica 2002;83-96.
174. Textor S., Cavaras M., Tiffet C., et al. *Norepinephrine and renin activity in chronic renal failure: evidence for interacting roles in hemodialysis hypertension*. Hypertension. 1981; 3:822-826.
175. Thambyrajah J., Landray M., McGlynn F., Jones H., Wheeler D., Townsend J. *Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure*. Heart; 2000; 83:205-209.
176. Thambyrajah J., Townsend J.N. *Homocysteine and atherothrombosis - mechanisms for injury*. E Heart J 2000; 967-974.
177. Tice F., Petreson J., Orsinelli D., Binkley Ph., Cody R., Gutrie R., Pearson A. *Vascular hypertrophy is an early finding in essential hypertension and is related to arterial pressure waveform contour*. Am.Heart J. 1996 Sep; 132(3):621-627.
178. Tonelli M., Gill J., Pandeya S., Bohm C., Levin A., Kiberd B. *Slowing the progression of chronic renal insufficiency*. Canadian Med Ass J. 2002; 166:906-907.
179. Torres S., Maximino J., Pereira S., Oliveira A., Henriques C., Sarmiento M., Gpmes L., Xavier E., Pimenta A. *Morphologic course of the left ventricle after renal transplantation. Echocardiographic study*. Rev Port Cardiol. 1991 Jun; 10(6):497-501.

180. Touboul P., Hennerici M., Mearis S., Adams H., Amarenco P., Desvareux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez R., Kownator S., Prati P., Rindek T., Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vocaut E., Woo K., Zannad F. *Mannheim Intima-Media Thickness Consensus on Behalf of the Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference, Mannheim*. Cerebrovasc Dis. 2004; 18(4):346-349.
181. Toz H., Duman S., Altunel E., Sezis M., Ozbek S., Ozkahya M. Asci G., Ok. E., Basci A. *Intima media thickness as a predictor of atherosclerosis in renal transplantation*. Transplant Proc. 2004 Jan-Feb; 36(1):156-158.
182. Vanholder R., Glorieux G., Lameire N. *Uraemic toxins and cardiovascular disease*. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:463-466.
183. Varma R., Garrick R., McClung J., Frishman W. *Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease*. Cardiol Rev. 2005 Mar-Apr; 13(2):98-107.
184. Vathsala A., Woo K. *Renal transplantation in cyclosporine-treated at the Singapore General Hospital*. Clin Transpl. 1999; 23:189-197.
185. Verma S., Anderson T.J. *Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist*. Circulation. 2002 Feb; 105(5):546-549.
186. Weinberger J., McKinney W., Wechster L. et al. *Ultrasonography for diagnosis and management of carotid artery atherosclerosis*. J Neuroimag; 1995; 5:237-243.
187. White S.L., Cass A., Atkins R.C., Chadban S.J. *Chronic kidney disease in general population*. Adv Chronic Kidney Dis. 2005 Jan; 12(1):5-13.
188. Yamacado M., Fukuda I., Kiyose H. *Ultrasonographically assessed carotid intima-media thickness and risk for asymptomatic cerebral infarction*. J Med Systems. 1998; 22(1): 15-18.
189. Yu H., Song Q., Freedman B.I., Chao J., Rich S.S., Bowden D.W. *Association of tissue kallikrein gene promoter with ESRD and hypertension*. Kidney International. 2002; Vol.61: 1030-1039.
190. Zanchetti A., Bond M., Henning M., Neiss A., Mancia G., Dal Palu C., Hannsson L., Magnani B., Ravinetto R. *Risk Factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis*. J Hypertension. 1998; 16: 949-961.
191. Zannad F., Benetos A. *Genetics of intima-media thickness*. Curr Opin Lipidol. 2003 Apr; 14(2):191-200.
192. Zhang D., Yang L., Zhang J., Zhang X. *Relationship between serum leptin and tumor necrosis factor and endothelin in patients with chronic renal failure*. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2004 Dec; 16(12):750-752.
193. Zieliński T. *Ocena ultradźwiękowa tętnic szyjnych z uwzględnieniem zmian w błonie wewnętrznej i środkowej w miażdżycy wczesnej i objawowej*. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Kardiologii w Warszawie 2001.
194. Zoccali C., Benedetto F., Maas R et al. *Assymetric dimethylarginine, C-reactive proteine and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2002; 13:490-496.
195. Zoccali C., Benedetto F., Maas R., Mallamaci F., Tripepi G., Malatono L., Boger R. *Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2002 Feb; 13(2):490-496.

-
196. Zoccali C., Benedetto F., Mallamaci F., Tripepi G., Fermo I., Foca A., Paroni R., Malatino L. *Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients.* J Hypertens. 2000 Sep; 18(9):1207-1213.
197. Zoungas S., Kerr P., Chadban S., Muske C., Ristevski S., Atkins R., McNeil J., McGrath B. *Arterial function after successful renal transplantation.* Kidney Int. 2004 May; 65(5):1882-1889.
198. Zureik M., Ducimetiere P., Touboul P., Courbon D., Bonithon-Kopp C., Berr C., Magne C. *Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jun; 20(6):1622-1629.
199. Zureik M., Touboul P., Bonithon-Kopp C., Courbon D., Ruelland I., Ducimetiere P. *Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease: the EVA study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Feb; 19(2): 366-371.