

## Prevalencia y Correlatos de Enfermedad Vascular en el Examen de Ultrasonido en Pacientes en Hemodiálisis

Sebastião Baptista Miguel<sup>1,2</sup>, Jair Baptista Miguel<sup>1,2</sup>, Luis Guillermo Velarde<sup>3</sup>, Elisa de Albuquerque Sampaio<sup>2</sup>, Jorge Paulo Strogoff de Matos<sup>2</sup>, Jocemir Ronaldo Lugon<sup>2</sup>

Clinefron Clínica de Doenças Renais<sup>1</sup>, Santo Antonio de Pádua, RJ, Divisão de Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense<sup>2</sup>, Niterói, RJ, Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense<sup>3</sup>, Niterói, RJ - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Pacientes en hemodiálisis (HD) presentan riesgo aumentado de muerte cardiovascular. El espesor íntima-media (EIM) y la presencia de calcificaciones arteriales son factores de riesgo bien conocidos de muerte cardiovascular en pacientes en HD.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de EIM y calcificaciones en pacientes en HD y correlacionar hallazgos de imagen con datos clínicos y de laboratorio.

**Métodos:** Estudio transversal de 75 pacientes en HD por >12 meses. Los pacientes fueron sometidos a ultrasonografía (US) modo-B para determinación de la EIM del tercio distal de las arterias carótidas comunes. Las calcificaciones arteriales fueron evaluadas por US de arterias carótidas, femorales y tibiales y consideradas positivas si fuesen encontradas calcificaciones en cualquier sitio arterial.

**Resultados:** Los pacientes tenían  $52 \pm 13$  años, 57% eran del sexo masculino y 16% eran diabéticos. EIM  $\geq 0,9$ mm fue encontrada en 57% de los casos y calcificaciones arteriales en la US en 48%. Envejecimiento (décadas) y tabaquismo estaban asociados a aumento de la EIM (*odds ratio* ajustado [aOR] = 3,4,  $p < 0,001$ ; aOR = 4,4,  $p = 0,045$ , respectivamente) y presencia de calcificaciones vasculares (aOR = 3,0,  $p < 0,001$ ; aOR = 6,8,  $p = 0,011$ , respectivamente). Altos niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) (por 100 pg/ml) estaban asociados de forma significativa a aumento en la EIM (aOR = 1,7,  $p = 0,021$ ), pero no a calcificación vascular. En contraste, diabetes y tiempo de diálisis (años) fueron determinantes significativos para calcificaciones en la US (aOR = 15,0,  $p = 0,009$ ; aOR = 1,39,  $p = 0,020$ ), pero no para el aumento de la EIM.

**Conclusión:** EIM aumentada y calcificaciones en la US son hallazgos comunes en pacientes en HD. Envejecimiento y tabaquismo son determinantes consistentes para ambas alteraciones de imagen. Aumento en los niveles de iPTH está asociado a aumento en la EIM. Diabetes y tiempo de diálisis aumentan de forma sustancial el riesgo de calcificación arterial. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):260-265)

**Palabras clave:** Diálisis renal, enfermedades vasculares, calcinosis, ultrasonografía.

### Introducción

Pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) presentan alta tasa de mortalidad, principalmente relacionada a enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>1</sup>. El desarrollo de estrategias no invasivas para detección precoz de enfermedad vascular puede proveer oportunidad para un abordaje precoz de pacientes. La ultrasonografía (US) modo B, que tiene el potencial de detección de niveles iniciales de enfermedad vascular, puede ser usada para medir el espesor íntima-media (EIM), considerado un marcador de aterosclerosis y para detección de calcificaciones arteriales<sup>2</sup>, que ha demostrado

una asociación con menor tasa de supervivencia en diálisis<sup>3,4</sup>. Actualmente, otros métodos diagnósticos están disponibles para identificación de calcificaciones arteriales en el ambiente clínico, incluyendo rayos-x, ecocardiografía y tomografía computada por haz de electrones<sup>5-7</sup>. Entre tanto la US modo B es una técnica de bajo costo y de fácil ejecución.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la prevalencia del aumento de la EIM y presencia de calcificaciones utilizando la US modo B y correlacionar los hallazgos con los datos clínicos y de laboratorio.

### Métodos

Este es un estudio transversal, unicéntrico, en el cual pacientes de un único centro de diálisis, con edad entre 18 y 75 años, que estaban siendo sometidos a diálisis por al menos 12 meses fueron invitados a participar del estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y todos

Correspondencia: Jocemir Ronaldo Lugon •

Rua Haddock Lobo 369/309 - Tijuca - 20260-131 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: jocerl@huap.uff.br

Artículo recibido en 05/07/10; revisado recibido en 20/10/10; aceptado en 30/11/10.

los pacientes firmaron el Término Consentimiento Libre e Informado. La evaluación fue realizada entre Marzo de 2006 y Setiembre de 2007.

### Estudios de imagen

La US modo B fue realizada siempre por el mismo médico con experiencia en el área, utilizando aparatos de US de modo B de alta resolución con transductor de 7,5 MHz (Medison 8000 y Esaote Caris Plus). Las medidas de la EIM fueron realizadas en el tercio distal de las arterias carótidas comunes, como fue sugerido anteriormente<sup>2</sup>. Casos con cualquier valor  $\geq 0,9$  mm, un valor de corte anteriormente asociado con aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares en una población no sometida a diálisis<sup>8,9</sup>, fueron considerados positivos. En la evaluación ultrasonográfica de calcificaciones vasculares, una pared vascular altamente ecogénica o estructura intraluminal produciendo ecos brillantes con sombras fueron considerados calcificaciones<sup>10</sup>. Los lugares investigados fueron: el tercio distal de las arterias carótidas comunes; carótida y tercio proximal de los ramos interno y externo; toda la extensión de las arterias femorales comunes; tercio proximal de las arterias femorales profundas y superficiales; y mitad distal de las arterias tibiales posteriores<sup>10</sup>. Si una calcificación fuese encontrada en cualquier sitio arterial, el caso era considerado positivo<sup>11</sup>.

### Datos demográficos, clínicos y de laboratorio

Datos demográficos y clínicos fueron obtenidos a través de examen de historias clínicas. Hipertensión fue definida como presión arterial sistólica (PAS) prediálisis actual  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos. Los pacientes fueron clasificados como diabéticos se presentasen diabetes anteriormente a la terapia de sustitución renal (TSR). Niveles de hemoglobina, creatinina y Kt/V equilibrado (eKt/V) representan la media de las tres últimas determinaciones antes de la evaluación. Para estimar mejor el impacto de los disturbios de metabolismo mineral en nuestros hallazgos, la exposición acumulativa fue evaluada a través del cálculo de la media de todos los valores séricos de calcio, fósforo y hormona paratiroidea intacta (i-PTH) durante un período de 36 meses exactamente antes de la evaluación, o desde el inicio de la diálisis para pacientes en TSR por menos de 3 años. Los niveles séricos de calcio y fósforo fueron medidos mensualmente y los niveles de i-PTH cada seis meses. Análisis de sangre de rutina fueron realizados en el mismo laboratorio. Un ensayo inmunoturbidimétrico ultrasensible para proteína C-reactiva (PCR) fue realizado específicamente para el estudio y los valores mostrados corresponden a una única determinación, hecha al momento de la inclusión en el presente estudio.

### Análisis estadístico

Variabes continuas son presentadas como medias  $\pm$  DE o mediana y variación, como apropiado. Variabes categóricas son mostradas como frecuencias. Diferencias entre las frecuencias fueron analizadas por el test de Chi-cuadrado. Las asociaciones entre las variables fueron evaluadas por análisis de regresión logística con procedimiento *backward*, en la cual

todas las variables potencialmente relevantes eran incluidas en la primera fase. Solamente variables que presentaban valores de  $p < 0,10$  fueron mantenidas en la fase siguiente. En caso de colinealidad significativa entre dos variables, solamente la más relevante persistía en la fase siguiente. Las decisiones sobre cuales variables serían excluidas del análisis en cada fase fueron realizadas por el *software*. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados significativos. El *software* SPSS, versión 17.0 fue utilizado en el análisis estadístico.

### Resultados

De 128 pacientes en hemodiálisis, 75 fueron incluidos en el presente estudio. Las principales razones para exclusión fueron: tiempo de diálisis  $< 1$  año (18 pacientes); edad  $> 75$  años (14 pacientes); y rechazo a participar del estudio (12 pacientes). Los pacientes incluidos en el estudio tenían  $52 \pm 13$  años, 43 (57%) eran del sexo masculino, estaban hacía  $59 \pm 34$  meses en hemodiálisis (HD) y 12 (16%) eran diabéticos. Las características demográficas y clínicas de los pacientes son mostradas en la Tabla 1. Los pacientes presentaban una amplia variación de edad (Figura 1) y tiempo de diálisis. Cuarenta pacientes (53%) estaban bajo HD por menos de 5 años, 30 (40%) por 5 a 10 años y 5 (7%) por más de 10 años. Los datos de laboratorio son mostrados en la Tabla 2.

La US modo B fue realizada en los 75 pacientes. EIM aumentada estaba presente en 43 (57%) y calcificaciones arteriales fueron detectadas en 36 pacientes (48%), Tabla 3.

**Tabla 1 - Datos demográficos y características clínicas de los pacientes**

Número	75
Sexo (F/M)	32/43
Etnia (blanca/negra)	46/29
Edad (años)	$52 \pm 13$ la
Tabaquismo, f (%)	20 (27%)
Tiempo de hemodiálisis (meses)	$59 \pm 34$
Enfermedad renal primaria, f (%)	
Nefrosclerosis hipertensiva	33 (44)
Nefropatía diabética	12 (16)
Nefropatía de reflujo	2 (3)
Enfermedad renal poliquística	5 (7)
Glomerulonefritis crónica	5 (7)
Otra	2 (3)
Desconocido	16 (21)
Comorbilidades, f (%)	
Diabetes	15 (20)
Hipertensión arterial	41 (55)
Enfermedad coronaria	10 (13)
Enfermedad arterial periférica (amputado)	3 (4)
Serología Positiva para hepatitis C	6 (8)

<sup>a</sup> Media  $\pm$  desviación-estándar.

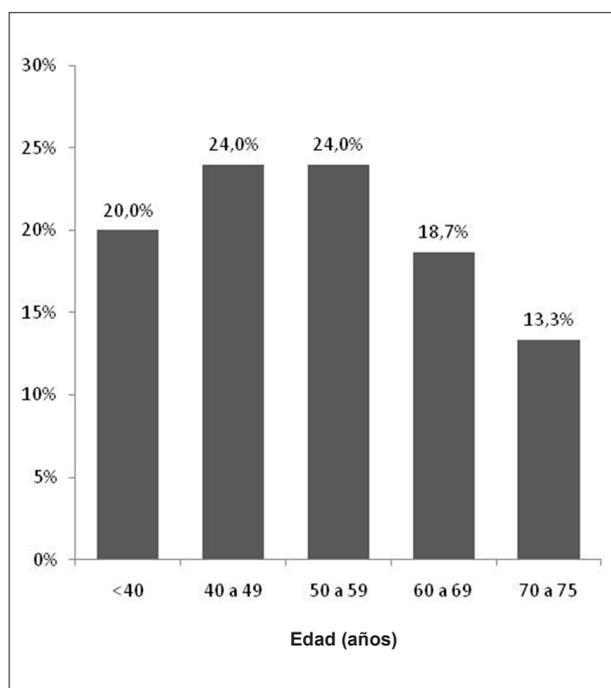


Fig. 1 - Distribución de pacientes de acuerdo con la edad.

Tabla 2 - Datos de laboratorio de los pacientes

Hemoglobina (g/dl)	10,9 ± 1,5 la
Creatinina (mg/dl)	10,9 ± 3,4
Calcio (mg/dl)	9,4 ± 1,0
Fósforo (mg/dl)	4,9 ± 1,1
CaxP (mg <sup>2</sup> x dl <sup>2</sup> )	46,2 ± 11,6
iPTH (pg/ml)	281 (43-1.759)
Kt/V equilibrado	1,6 ± 0,2
Proteína C-reactiva (mg/l)	6 (0 -150)

<sup>a</sup> Media ± desviación-estándar o mediana (variación).

Calcificaciones estaban presentes en más de tres arterias en 23 de esos 36 pacientes y 33 de ellos también presentaban aumento de la EIM. Diez pacientes (22%) con aumento de la EIM no presentaban calcificaciones a la US.

En busca de determinantes de los hallazgos de imagen, dos modelos de análisis de regresión condicional con procedimiento backward fueron desarrollados utilizando en cada uno de ellos EIM  $\geq 0,9$  mm y calcificaciones a la US como las variables dependientes. Los datos clínicos y de laboratorio fueron utilizados como las variables independientes. Edad (odds ratio ajustado [aOR] = 3,36 por década,  $p < 0,001$ ), tabaquismo (aOR = 4,49,  $p = 0,046$ ), y altos niveles de iPTH (1,67 por 100 pg/ml) estaban significativamente asociados con EIM  $\geq 0,9$  mm (Tabla 4). Edad (aOR = 2,96 por década,  $p < 0,001$ ) y tabaquismo (aOR = 6,77,  $p = 0,011$ ) también estaban asociados con calcificaciones a la US (Tabla 5). Diabetes (aOR = 1,67,  $p = 0,021$ ) y tiempo de diálisis (aOR = 1,39,  $p = 0,020$ ) estaban asociados con riesgo significativo

Tabla 3 - Hallazgos en estudios de imagen

EIM $\geq 0,9$ mm	43 (57%)
Calcificación en la US	36 (48%)

EIM - espesor íntima-media; US - ultrasonografía.

Tabla 4 - Análisis de regresión condicional con técnica backward para asociación de parámetros clínicos y de laboratorio con aumento de la EIM

	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Edad (décadas)	3,36	1,81 - 6,21	<0,001
Tabaquismo (s/n)	4,39	1,03 - 18,77	0,046
iPTH (cada 100 pg/ml)	1,67	1,08 - 2,58	0,021

Variables incluidas en la fase 1: sexo, tiempo de diálisis, tabaquismo, edad, diabetes, i-PTH, proteína C-reactiva.

Tabla 5 - Análisis de regresión condicional con técnica backward para asociación de parámetros clínicos y de laboratorio con calcificación vascular

	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Edad (décadas)	2,96	1,63 - 5,36	<0,001
Tabaquismo (s/n)	6,77	1,56 - 29,3	0,011
Diabetes (s/n)	1,67	1,08 - 2,58	0,021
Tiempo de diálisis (años)	1,39	1,05 - 1,82	0,020

Variables incluidas en la fase 1: sexo, tiempo de diálisis, tabaquismo, edad, diabetes, calcio, fósforo, Ca<sup>2+</sup>P, i-PTH, proteína C-reactiva.

de calcificaciones a la US (aOR = 1,67,  $p = 0,021$  y aOR = 1,39,  $p = 0,020$ , respectivamente), pero no con aumento de la EIM. Niveles de fósforo, calcio, producto Ca x P y iPTH no fueron identificados como factores de riesgo para calcificación vascular a la US. Niveles de PCR no estaban asociados con EIM  $\geq 0,9$  mm o calcificaciones a la US.

Para explicar mejor la relación entre los niveles de iPTH y la EIM, un modelo adicional de análisis de regresión multivariada fue utilizado, en el cual los niveles de iPTH fueron estratificados en tres franjas categóricas: < 150 pg/ml, 150 - 300 pg/ml y > 300 pg/ml. En ese análisis, un riesgo elevado significativo estaba restringido a la franja más alta (> 300 pg/ml), en comparación con la franja media (aOR = 6,26 [1,05 - 37,50],  $p = 0,045$ ).

## Discusión

Se sabe que pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), lo que representa la mayor causa de muerte en esa población<sup>1</sup>. La enfermedad arterial es generalizada y la presencia de defectos estructurales de la carótida<sup>2,8</sup>, así como enfermedad vascular periférica<sup>2,12</sup> están fuertemente correlacionadas con enfermedad coronaria y

mortalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar enfermedad vascular en pacientes con ERT a través del uso de estudios de imagen no invasivos y correlacionar los hallazgos con los datos clínicos y de laboratorio. El perfil de nuestros pacientes es aproximadamente similar a la población general sometida a diálisis en Brasil<sup>13</sup>.

La frecuencia de EIM  $\geq 0,9$  mm, un conocido marcador de aterosclerosis, fue muy alta, afectando 43 (57%) de los pacientes. Aunque varios estudios ya hayan evaluado la cuestión de la determinación de la EIM en pacientes con ERT<sup>14,15</sup>, no encontramos la incidencia de EIM  $\geq 0,9$  mm en una muestra no seleccionada sometida a HD para comparación apropiada de prevalencia. Debe ser enfatizado que la tasa de 57% fue obtenida con un punto de corte de 0,9 mm, que está asociado con aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>8</sup>, pero que es, de alguna forma, conservador. En un estudio reciente, por ejemplo, fue demostrado que los límites superiores (percentil 97,5) de la EIM en una población sana con edad de 50 a 59 años y 60 a 75 años, eran 0,71 y 0,81 mm, respectivamente<sup>16</sup>.

Calcificaciones a la US también fueron hallazgos comunes, afectando 36 (48%) de los pacientes, una proporción comparable a aquellas relatadas en estudios anteriores, las cuales variaban de 50 a 64%<sup>17-19</sup>. Treinta y tres de nuestros 36 pacientes con calcificaciones también presentaban aumento de la EIM, mientras que 10 pacientes con aumento de la EIM no presentaban calcificaciones a la US. Esos hallazgos son consistentes con el presente escenario de que el aumento de la EIM puede ser visto como un marcador preclínico de la aterosclerosis que precede a la formación de la placa<sup>2,20</sup>.

A fin de verificar determinantes potenciales de hallazgos de imagen en nuestro estudio, utilizamos dos modelos de análisis de regresión logística, usando datos clínicos y de laboratorio seleccionados como variables independientes contra cada uno de los hallazgos de imagen. La edad uniformemente influyó los parámetros de imagen de forma que cada década de edad estaba asociada a un aumento de aproximadamente 3 veces la posibilidad de que hubiera un hallazgo positivo en los parámetros de imagen estudiados. Ese hallazgo es consistente con la extensa información disponible en la literatura, enfatizando el papel de la edad en el desarrollo de la enfermedad vascular<sup>16,21</sup>. De la misma forma, el tabaquismo influyó ambos parámetros de imagen, con un aumento de 4 veces la posibilidad de EIM positiva y un aumento de casi 7 veces la posibilidad de calcificación. Estudios evaluando el tabaco como factor de riesgo para calcificación vascular en pacientes con ERT son escasos, pero el hábito de fumar es un factor de riesgo tradicional para ECV, con el riesgo siendo fuertemente dosis-relacionado<sup>22</sup>. Los efectos del tiempo de diálisis, así como los de la diabetes, entre tanto, solamente fueron vistos con la presencia de calcificaciones. Un estudio reciente mostró que pacientes en HD tiene aproximadamente un riesgo ocho veces aumentado de presentar calcificación vascular, cuando son comparados con individuos en la población general<sup>23</sup>. Diabetes es un factor de riesgo bien conocido para calcificaciones vasculares<sup>24</sup> y la ausencia de su influencia en la EIM aumentada permite especular si el ambiente urémico puede prevalecer sobre

disturbios del metabolismo de la glucosa en la fase inicial de las anomalías estructurales vasculares en pacientes con ERT<sup>25</sup>. Entre tanto, se debe tener cautela en relación a esa cuestión, considerando que el tamaño de la muestra puede haber contribuido a la falta de impacto de ese factor sobre el aumento de la EIM. Altos niveles de iPTH estaban asociados con aumento de la EIM. A fin de aclarar mejor esa cuestión, utilizamos un modelo de regresión adicional usando estratificación de los niveles de iPTH. Asociaciones significativas entre niveles de iPTH y aumento de la EIM estaban restringidas a la comparación entre el grupo con niveles de iPTH  $> 300$  pg/ml y el grupo con niveles de i-PTH entre 150 y 300 pg/ml.

Es interesante notar que no encontramos una correlación entre calcificaciones vasculares y disturbios acumulativos del metabolismo mineral en nuestro estudio. Entre tanto, ese hallazgo no puede ser visto como un argumento contra el papel relatado de la sobrecarga de fosfato en el desarrollo de la calcificación vascular<sup>26,27</sup>, considerando que los niveles séricos de fosfato pueden no ser un marcador preciso de la carga oral de fosfato<sup>28</sup>. Además de eso, no refuta la extensa literatura que coloca los disturbios de metabolismo mineral como factores de riesgo cruciales para la alta mortalidad cardiovascular de pacientes con ERT<sup>29,30</sup>, considerando que la mortalidad no fue analizada en el presente estudio.

Es digno de señalar el hecho de que, en concordancia con nuestros hallazgos, la ausencia de correlación entre el producto Ca x P y la EIM ya había sido relatada<sup>15</sup>.

Nuestro estudio presenta limitaciones y los datos negativos deben ser interpretados con cuidado. La característica transversal del diseño y pequeño tamaño de la muestra pueden haber contribuido a la falta de significación de algunos datos estadísticos. Entre tanto, los hallazgos positivos refuerzan el papel de algunos factores de riesgo tradicionales como envejecimiento, tabaquismo y diabetes como determinantes de enfermedad vascular en la población con enfermedad renal en nivel final (ERNF). Ellos también muestran que algunos factores no tradicionales como tiempo de diálisis y aumento en los niveles de iPTH pueden tener impacto en las anomalías vasculares en tales pacientes.

## Conclusiones

Ambos, el aumento en el espesor íntima-media (EIM) y calcificaciones en la ultrasonografía son hallazgos comunes en pacientes sometidos a diálisis, pero el aumento en la EIM fue más frecuente. Tabaquismo fue un determinante consistente para ambos hallazgos de imágenes. El mayor impacto fue visto con el envejecimiento, de forma que cada década de edad estaba asociada a un aumento de 3 veces la posibilidad de haber un hallazgo positivo en cualquier de los estudios de imagen.

Diabetes y tiempo de diálisis aumentaron sustancialmente el riesgo de calcificación arterial.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Sebastião Baptista Miguel, por la Universidad Federal Fluminense.

### Referencias

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl. 3):112-9.
2. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AL, van der Kuip DA, Witterman JC. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation.* 2004;109(9):1089-94.
3. Papagianni A, Dovas S, Bantis C, Belechri AM, Kalovoulos M, Dimitriadis C, et al. Carotid atherosclerosis and endothelial cell adhesion molecules as predictors of long-term outcome in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):265-74.
4. Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):757-63.
5. Adragão T, Frazão JM. Cardiovascular risk in dialysis patients: an X-ray vision on vascular calcifications. *Kidney Int.* 2008;74(12):1505-7.
6. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):159-68.
7. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2307-12.
8. Price JF, Tzoulaki I, Lee AJ, Fowkes FG. Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(10):1067-75.
9. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(8):2004-12.
10. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):1014-21.
11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001; 38(4):938-42.
12. Pearte CA, Furberg CD, O'Meara ES, Psaty BM, Kuller L, Power NR, et al. Characteristics and baseline clinical predictors of future fatal versus non-fatal coronary heart disease events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006;113(18):2177-85.
13. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon J. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008; 30(4):233-8
14. Ohkuma T, Minagawa T, Takada N, Ohno M, Oda H, Ohashi H. C-reactive protein, lipoprotein(a), homocysteine, and male sex contribute to carotid atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):355-61.
15. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):490-6.
16. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness - a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):112-6.
17. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003;16(2):85-94.
18. Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Lui SF, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):327-32.
19. Yıldız A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazic H, Pusuraglu H, Akkaya V, et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):760-7.
20. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. 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;20(6):1622-9.
21. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Jokinen E, Taittonen L, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1198-206.
22. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association. Task Force on Risk Reduction. *Circulation.* 1997;96(9):3243-7.
23. Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoldo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010, Oct 7 [Epub ahead of print].
24. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(6):525-31.
25. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morili H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification: its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1135-42.
26. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, Yokoyama K, Yoshida T, Hosoya T, et al. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephron Dial Transplant.* 2003;18(Suppl. 3):S86-9.
27. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Gracioli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007;71(12):1262-70.
28. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA, Quan KK, et al. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009;75(12):1297-307.
29. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1226-37.
30. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):520-8.

