

# EVALUAREA CALCIFICĂRILOR CAROTIDIENE LA PACIENȚII DIALIZAȚI AMBULATOR

## *Evaluation of carotid calcifications in ambulatory dialysis patients*

Asist. Univ. Drd. Dr. Mircea Călin Țandru<sup>1</sup>, Asist. Univ. Drd. Dr. Oana Știrbu<sup>1</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Florica Gădălean<sup>2</sup>, Dr. Cristina Vîrjan<sup>3</sup>, Dr. Eliza Cetean<sup>1</sup>,

Prof. Dr. Călin Gheorghe Ciobanu<sup>4</sup>, Dr. Alin Neș<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Spitalul Clinic Județean de Urgență, Arad, România

<sup>2</sup> Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara

<sup>3</sup> Centrul de Dializă Avitum, Arad, România

<sup>4</sup> Universitatea de Vest „Vasile Goldiș”, Arad, România

### REZUMAT

Calcificările vasculare și ateroscleroza sunt frecvent asociate bolii cronice de rinichi terminale (BCRT). Scopul studiului actual a constat în evaluarea prin ultrasonografie a prevalenței calcificărilor și a plăcilor carotidiene la pacienții cu BCRT tratați prin hemodializă (HD), respectiv investigarea potențialilor factori de risc. Studiul actual de tip observațional-prospectiv a inclus 203 pacienți cu BCRT, monitorizați pe o perioadă de  $48,5 \pm 19,0$  luni și tratați prin hemodializă la nivelul județului Arad.

Principalele etiologii pentru BCRT au fost glomerulonefritile cronice la 32% dintre cazuri și diabetul zaharat la 22% dintre cazuri. 43,84% dintre pacienți au avut o valoare medie a IMT carotidian  $\geq 0,9$ . Calcificarea vasculară carotidiană a fost găsită la 175 pacienți (86,20%), majoritatea calcificărilor fiind localizate la nivelul bifurcației carotidei pe peretele posterior. 105 plăci carotidiene au determinat stenoze ale diametrului vasului. Numărul total de calcificări și plăci carotidiene, precum și valoarea medie a IMT carotidian s-au asociat cu vârsta. Calcificările vasculare s-au asociat direct și cu prezența diabetului zaharat. S-a constatat o relație de asociere liniară între calcificările vasculare și plăcile carotidiene, coeficientul de corelație fiind egal cu 0,73. Mortalitatea cardiovasculară s-a asociat cel mai puternic cu numărul total de calcificări carotidiene.

Ecografia rămâne singura tehnică ușor disponibilă, capabilă să evidențieze placa necalcificată. Evidențierea calcificărilor vasculare și intuirea mecanismelor fiziopatologice ce contribuie la apariția lor pot constitui factori de influențare a conduitei terapeutice aplicate pacienților dializați.

**Cuvinte cheie:** calcificări vasculare, plăci vasculare, calcificări carotidiene, plăci carotidiene, pacienți dializați

### ABSTRACT

Vascular calcification and atherosclerosis are commonly associated with chronic terminal kidney disease (BCRT). The aim of the present study was to evaluate ultrasound the prevalence of calcifications and carotid plaques in BCRT patients treated with hemodialysis (HD), and to investigate the potential risk factors. The current observational-prospective study included 203 patients with BCRT, monitored for  $48.5 \pm 19.0$  months and treated by hemodialysis in Arad county.

The main etiologies for BCRT were chronic glomerulonephritis in 32% of cases and diabetes in 22% of cases. 43.84% of patients had a mean carotid IMT value  $\geq 0.9$ . Carotid vascular calcification was found in 175 patients (86.20%), most calcifications being located at the level of the carotid bifurcation on the posterior wall. 105 carotid plaques have determined stenosis of the vessel's diameter. The total number of carotid plaques and plaques as well as the average value of carotid IMT were associated with age. Vascular calcifications were directly associated with the presence of diabetes. A linear association relation between vascular calcifications and carotid plaques was found, the correlation coefficient being equal to 0.73. Cardiovascular mortality was most strongly associated with the total number of carotid calcifications.

Ultrasound remains the only readily available technique, capable of highlighting the non-calcified plaque. Highlighting the vascular calcifications and the intuition of the pathophysiological mechanisms that contribute to their appearance may be factors influencing the therapeutic behavior applied to dialysis patients.

**Keywords:** vascular calcification, vascular plaque, carotid calcification, carotid plaque, dialysis patients

## INTRODUCERE

Calcificările vasculare și ateroscleroza sunt frecvent asociate bolii cronice de rinichi terminale (BCRT). Boala arterială la pacienții cu BCRT se caracterizează prin calcificări extensive la nivelul atât al intimei, cât și al mediei vasculare. Calcificările arteriale intimale se asociază cu ateroscleroza, putând duce la stenoză și ocluzie arterială. Pe de altă parte, calcificările mediei se asociază cu arterioscleroza, ce cauzează creșterea stiffnes-ului arterial și creșterea valorilor tensiunii sistolice, cu alterarea perfuziei coronariene și hipertrofie ventriculară stângă (1). Numeroase studii au demonstrat relația directă între calcificările vasculare și creșterea riscului pentru evenimente cardiovasculare, respectiv creșterea mortalității la pacienții cu BCRT. Scopul studiului actual a constat în evaluarea prin ultrasonografie Doppler (USD) a prevalenței calcificărilor carotidiene și a plăcilor carotidiene la pacienții cu BCRT tratați prin hemodializă (HD), respectiv investigarea potențialilor factori de risc pentru apariția acestora.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul actual, de tip observațional-prospectiv, a inclus 203 pacienți cu BCRT (34% femei, 41% bărbați) având vârste cuprinse între 20 și 84 ani, cu o vârstă medie de  $61,5 \pm 13,8$  ani, monitorizați pe o perioadă de  $48,5 \pm 19,0$  luni și care au fost tratați prin hemodializă în sistem ambulator la nivelul județului Arad. Datele demografice și clinice au fost colectate printr-un examen clinic complet și printr-o anamneză efectuată ambulator cu ocazia prezentării la dializă. Parametrii biologici au fost recoltați din sânge venos la inițierea ședinței de HD. Protocolul de desfășurare a studiului a respectat principiile etice conform declarației de la Helsinki și a fost aprobat de comisia etică, toți pacienții incluși exprimându-și acordul informat de includere în studiu.

Ecografia arterelor carotide a fost efectuată de același examinator cu experiență în ecografia vasculară cu un ecograf EDAN omologat și o sondă liniară cu rezoluție înaltă și frecvență de bază de 7,5 MHz.

Grosimea intimă-medie (IMT) a fost stabilită prin măsurarea segmentului carotidei comune distale pe o lungime nu mai mică de 1 cm, peretele de la acest nivel având un model de linie dublă bine definit. IMT-ul a fost măsurat bilateral la nivelul peretelui posterior. Dacă au existat plăci la acest nivel, acestea au fost incluse în valoarea IMT-ului. Determinarea IMT-ului a fost înregistrată la mo-

mentul cu diametrul diastolic mai mic, folosind ca indicator de timp ECG-ul simultan.

Placa carotidiană a fost definită ca o îngroșare focală relativă la segmentele adiacente, cu o zonă distinctă de hiperecogenitate, sau protuzia în lumen a peretelui cu cel puțin 50% față de zona înconjurătoare (3).

Calcificarea carotidiană a fost definită dacă s-a identificat estompări ecografice ce decurg dintr-o leziune a peretelui arterial carotidian (4).

Utilizând evaluarea calcificărilor prin sistemul celor 6 segmente, au fost precizate următoarele caracteristici ale plăcilor/calcificărilor: existența, locația, principalele caracteristici geometrice și de suprafață și semnificația hemodinamică.

## REZULTATE

În lotul studiat, durata medie a terapiei de substituție a funcției renale prin HD a fost  $68 \pm 62,22$  luni. Principalele etiologii care au determinat apariția BCR la pacienții studiați este reprezentată de glomerulonefritele primitive 62 pacienți (30,38%), nefropatie diabetică 45 pacienți (22,05%) nefroangioscleroză 26 pacienți (12,74%), polichistoză renală 25 pacienți (12,25%), nefrită tubulo-interstițială 16 pacienți (7,84%), nefropatii obstructive 6 pacienți (2,94%), glomerulonefrite secundare 4 pacienți (1,96%), în timp ce pentru 19 pacienți (9,31%) nu s-a putut preciza etiologia.

În tabelul 1 sunt prezentate valorile medii obținute pentru IMT-ul măsurat la nivelul arterei carotide comune drepte, respectiv pentru IMT-ul de la nivelul arterei carotide comune stângi. De asemenea, este menționat numărul de pacienți având o valoare a IMT  $\geq 0,9$ .

**TABELUL 1.** Rezultatele determinărilor IMT la grupul studiat

Valoare IMT	Carotida comună dreaptă	Carotida comună stângă
IMT mediu (mm)	$0,733 \pm 0,13$	$0,76 \pm 0,15$
IMT $\geq 0,9$ (mm)	36	53
IMT $\geq 0,9$ (mm) bilateral	10	

Prezența calcificării arteriale este evaluată ecografic la nivelul carotidei sub formă de plăci foarte ecogene cu o nuanță albă deschisă și care prezintă con de umbră posterior. În prezent, se consideră că ecografia oferă un instrument relativ sensibil pentru detectarea calcificării vasculare carotidiene, datele obținute fiind calitative și sunt suficient de sensibile pentru urmărirea pe termen scurt.

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele privind evaluarea numărului de plăci/calcificări, în terito-

riul carotidian drept, respectiv stâng. Existența plăcii carotidiene a fost verificată în arterele carotide comune, interne și externe. A fost măsurat diametrul maxim al calcificării carotidiene de-a lungul peretelui arterei. Se observă că subcategoria cu 2 plăci/calcificări include cel mai mare număr de pacienți, respectiv plăci carotida dreaptă – 59 pacienți, plăci carotida stângă – 68 pacienți, calcificări carotida dreaptă – 46 pacienți și calcificări carotida stângă – 54 pacienți. În lotul studiat, calcificarea vasculară carotidiană a fost găsită la 175 pacienți (86,20%) din totalul de 203, comparativ cu 28 (13,79%) de pacienți fără nicio calcificare la nivelul carotidelor.

**TABELUL 2.** Numărul de plăci/calcificări, în teritoriul carotidian drept, respectiv stâng

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

În tabelul 3 este prezentată localizarea plăcilor/calcificărilor în diferitele zone anatomice ale teritoriului vascular carotidian. Se observă că majoritatea calcificărilor au fost localizate la nivelul bifurcației carotidei pe peretele posterior – 128 (62,67%) în dreapta și 97 (47,53%) în stânga. La nivelul peretelui anterior, în dreptul bifurcației carotidelor, au fost înregistrate 67 de calcificări în dreapta (32,83%) și 59 de calcificări în stânga (28,91%). Doar 27 de pacienți (13,23%) au prezentat calcificări unice, restul prezentând calcificări multiple. 43 de pacienți (21,07%) au prezentat mai mult de 3 calcificări pe fiecare parte. Calcificarea arterelor carotide a fost evidențiată unilateral la 38 de persoane (18,62%) și bilateral la 137 de persoane (67%). La 28 de pacienți (13,72%) nu s-au găsit calcificări carotidiene.

**TABELUL 3.** Localizarea plăcilor/calcificărilor în teritoriul vascular carotidian

LOCALIZARE	Număr plăci		Număr calcificări	
	Dr.	Stg.	Dr.	Stg.
Carotida comună posterior	14	10	58	67
Carotida comună anterior	2	6	30	23
Bifurcație posterior	23	25	128	97

	Număr plăci		Număr calcificări	
	Dr.	Stg.	Dr.	Stg.
Bifurcație anterior	4	10	67	59
Carotida internă posterior	10	5	57	64
Carotida internă anterior	6	3	17	29
Carotida externă posterior	4	0	19	11
Carotida externă anterior	1	0	3	3
TOTAL	64	59	379	353

În studiul nostru, am observat că un număr de 105 plăci carotidiene au determinat stenoze ale diametrului vasului în proporții diferite (tabelul 4). Dintre acestea, 54 (26,46%) au fost localizate pe carotida dreaptă, iar 51 (24,99) pe carotida stângă. Doar 33 de plăci calcificate (16,17%) au constituit stenoze semnificative hemodinamic > 50%, 19 (9,31%) pe partea dreaptă și 14 (6,86%) pe partea stângă. Pacienții cu stenoze prezintă risc crescut de accidente vasculare cerebrale și au fost îndrumați spre neurologie pentru evaluare. 5 persoane (2,45%) au avut stenoză de 50-69% și au urmat un tratament de prevenție medicală cardiovasculară și reexaminarea stenozei carotidiene la trei luni. 4 persoane aveau o stenoză de 70-85% a carotidei (una dintre acestea avea, de asemenea, o stenoză contralaterală de 50-69%).

**TABELUL 4.** Plăci carotidiene – consecințe hemodinamice

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

Privind relația factorilor de risc clasici și non-clasici cu apariția calcificărilor și a plăcilor carotidiene, am observat o asociere directă a numărului total de calcificări și a numărului total de plăci cu vârsta.

De asemenea, am constatat o relație de dependență a IMT carotidian cu vârsta, între acești doi parametri existând o corelație directă.

Am înregistrat o relație de asociere directă între diabetul zaharat și prezența calcificărilor vasculare. Analizând evoluția numărului total de calcificări carotidiene și cardiace în funcție de vechimea diabetului zaharat, am observat că numărul calcificărilor crește după 10 ani de evoluție a diabetului, marea majoritate fiind evidente între 10 și 30 de ani de evoluție.

În ceea ce privește relația calcificărilor/plăcilor carotidiene cu hipertensiunea arterială (HTA), am observat tendința de aglomerare a numărului de pacienți pe segmentul de durată a HTA de până la 20 de ani, restul pacienților oferind valori neglijabile. Repartizarea punctelor în plan denotă o corelație relativ redusă în funcție de HTA, fapt certificat de valori de 0,143 ale indicelui Pearson pentru calcificările carotidiene.

Analiza interrelației calcificări carotidiene – plăci carotidiene a relevat faptul că există o dependență pozitivă ridicată a numărului de calcificări cu numărul total de plăci, coeficientul de corelație fiind egal cu 0,73 (Fig. 1).

Studiul relației între decesele de cauză cardiovasculară și prezența unei valori crescute a IMT-ului carotidian, a plăcilor și calcificărilor carotidiene, prezentat în fig. 2, a subliniat faptul că mortalitatea cardiovasculară s-a asociat cel mai puternic cu numărul total de calcificări carotidiene (Fig. 2).

## DISCUȚII

Pe lotul studiat, principalele etiologii pentru BCRT au fost glomerulonefritele cronice la 32% dintre pacienți, respectiv diabetul zaharat la 22% dintre cazuri. 43,84% dintre pacienți au avut o valoare medie a IMT carotidian  $\geq 0,9$ . Calcificarea vasculară carotidiană a fost găsită la 175 pacienți (86,20%), majoritatea calcificărilor fiind localizate la nivelul bifurcației carotidei pe peretele posterior. În ceea ce privește plăcile și calcificările carotidiene, am observat faptul că, dintre acestea, 105 au determinat stenoze ale diametrului vasului, având severități diferite. De asemenea, numărul total de calcificări și plăci carotidiene, precum și valoarea medie a IMT carotidian s-au asociat cu vârsta. Calcificările vasculare s-au asociat direct și cu prezența diabetului zaharat. De asemenea, am constatat o

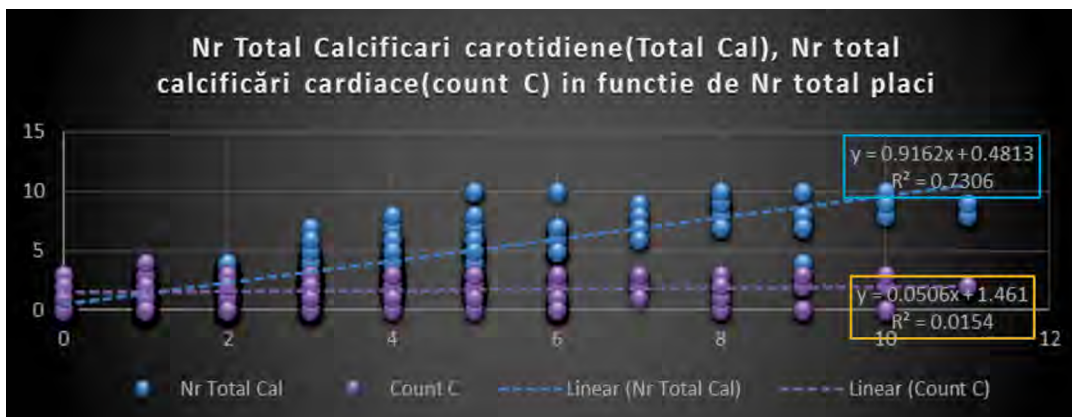
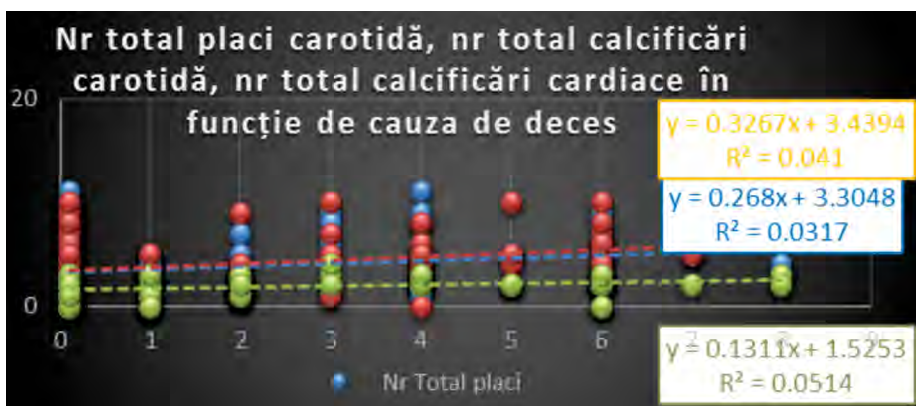


FIGURA 1. Asocierea calcificări carotidiene – plăci carotidiene



COD	Cauză deces
1	Neoplazie
2	Septicemie
3	Accident vascular
4	Moarte subită
5	Pneumonie
6	Cardiacă
7	Hemoragii

FIGURA 2. Asocierea mortalitate cardiovasculară – plăci/calcificări vasculare

relație de asociere liniară între calcificările vasculare și plăcile carotidiene, coeficientul de corelație fiind egal cu 0,73. În studiul nostru, mortalitatea cardiovasculară s-a asociat cel mai puternic cu numărul total de calcificări carotidiene.

Creșterea indicelui de grosime intimă-medie este unul din cele mai precoce semne ale afectării vasculare aterosclerotice.  $IMT \geq 0,9$  mm și/sau prezența plăcilor discrete sunt considerate markeri ai aterosclerozei. Un IMT carotidian crescut este considerat o leziune critică pentru dezvoltarea aterosclerozei. Numărul de plăci carotidiene, IMT și remodelarea arterială sunt considerate predictorii ai aterosclerozei accelerate (5).

S-a crezut inițial că prezența calcificărilor vasculare la pacienții cu BCR este consecința unui proces pasiv de suprasaturare a plasmei cu calciu și fosfat. A devenit însă evident în ultimii ani faptul că formarea și progresia calcificărilor vasculare reprezintă un proces celular activ, reglat prin factori umorali și celulari (6).

În studiul nostru, vârsta a reprezentat un factor de risc pentru apariția plăcilor/ calcificărilor carotidiene, precum și pentru creșterea IMT-ului carotidian. Această constatare este în concordanță cu literatura (7) și atestă participarea aterosclerozei în geneza calcificărilor vasculare evidențiate în lotul studiat. De fapt, rigidizarea arterială este un semn distinctiv al procesului de îmbătrânire, din cauza modificărilor structurii și remodelării peretelui arterei (8).

Privind factorii de risc tradiționali care generează ateroscleroza, în studiul actual am observat o corelație semnificativă între prezența calcificărilor vasculare și prezența diabetului zaharat fie ca afecțiune generatoare a bolii cronice de rinichi, fie ca afecțiune însoțitoare, uneori apărută tardiv în stadii avansate ale BCR (9). Se pare că acele calcificări cu valori mari apar după 10 ani de evoluție a diabetului, marea majoritate fiind între 10 și 30 de ani de evoluție. De asemenea, se poate concluziona că durata evoluției diabetului nu influențează în mod direct creșterea numărului de calcificări. Diabetul zaharat de tip 2 reprezintă un factor de risc pentru progresia mortalității cardiovasculare, exacerbata de dezvoltarea insuficienței renale cronice secundare nefropatiei diabetice, care necesită hemodializă pe termen lung (10).

În studiul nostru, a existat o asociere slabă a numărului de plăci/calcificări carotidiene cu HTA. Există dovezi din mai multe studii, precum și din practica clinică de zi cu zi, că este destul de slab realizat controlul tensiunii arteriale la un număr semnificativ de pacienți dializați, în comparație cu

țintele recomandate de ghidurile actuale (11). Cauza principală a fost identificată ca fiind dificultatea obținerii unei greutate interdialitică, de obicei mare, și a unui aport de sodiu dietetic, adesea excesiv (12). Este foarte probabil că atât ateroscleroza, caracterizată printr-o creștere a IMT, cât și rigidizarea arterială, caracterizată printr-o reducere a complianței arteriale, să se dezvolte timpuriu în cursul BCR, fiind mai accentuată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, fie că sunt tratați cu dializă peritoneală sau prin hemodializă. Această presupunere este susținută de rezultatele unui studiu (13) care a arătat că a fost redus semnificativ coeficientul de distensibilitate a arterei carotide obișnuite la pacienții cu BCR hemodializați, comparativ cu controalele. Acest lucru indică o rigidizare crescută a arterelor mari pe întregul spectru de insuficiență renală (14). Mai mult, coeficientul de distensibilitate a arterei carotide comune a fost corelat semnificativ cu gradul de insuficiență renală la pacienții cu BCR. Motivul pentru o complianță redusă a arterei carotide comune la pacienții renali este, probabil, multifactorial. O parte a diferenței în ceea ce privește distensibilitatea arterială între subiecții de control sănătoși și pacienții renali se explică prin niveluri mai crescute ale tensiunii arteriale la toate grupurile de pacienți renali comparativ cu grupul de control, în ciuda tratamentului antihipertensiv. Cu toate acestea, influența altor factori în afara HTA *per se* asupra distensibilității peretelui arterial este sugerată de observația că distensibilitatea arterială a fost redusă și la pacienții cu HD cu durate lungi ale ședințelor (15) și prin faptul că nivelul insuficienței renale a fost legat în mod semnificativ de distensibilitatea comună a arterei carotide, indiferent de vârstă și controlul TA (13). Nivelul funcției renale *per se* pare a fi asociat mai semnificativ cu distensibilitatea arterială redusă decât factorii secundari, cum ar fi metabolismul calciului și fosfatului.

Calcificările carotidiene sunt în strânsă relație cu prezența plăcilor carotidiene, aceste două variabile fiind dependente una de cealaltă într-o formă liniară. Plăcile iau naștere cel mai frecvent în artera carotidă comună și se extind distal în artera carotidă internă. Bifurcația arterei carotide cervicale oferă un loc în care evoluția aterosclerozei poate fi monitorizată reproductibil și neinvaziv. Deși ecografia este cea mai obișnuită metodă de screening pentru cuantificarea aterosclerozei carotidei (măsurarea grosimii intimă-medie, compoziția plăcii și procentul stenozei), ea este mai puțin precisă decât CT-ul standard în cuantificarea calcificării arterei carotide (16).

Compoziția relativă a plăcilor carotide este importantă în evaluarea stabilității plăcii carotide, deoarece majoritatea studiilor sugerează că plăcile carotide simptomatice sunt mai susceptibile de a se complica prin ulceratii, mai puțin organizate și hemoragice (17), în timp ce plăcile calcificate sunt asociate cu mai puține simptome vasculare cerebrale (18). Astfel, se pare că încărcarea plăcii cu calciu la nivel carotidian nu reflectă nici sarcina aterosclerotică a plăcii și nici compoziția sau instabilitatea plăcii (19).

În studiul nostru, mortalitatea cardiovasculară s-a asociat cel mai puternic cu numărul total de calcificări carotidiene. În literatura de specialitate, creșterile IMT-ului carotidian sunt asociate cu risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral la subiecții dializați (20). În schimb, alte studii demonstrează mai degrabă o corelație mai bună a măsurării diametrului plăcii decât a IMT-ului cu evenimentele aterosclerotice (21).

## CONCLUZII

Studiul prezent nu a putut demonstra o legătură directă între numărul de calcificări, anumite localizări, numărul și severitatea lor, nivelul și durata de acțiune a factorilor de risc convenționali sau neconvenționali. Importanța evidențierii lor constă însă și în posibilitatea de a influența mecanismele fiziopatogenice care duc la formarea lor.

Ecografia rămâne singura tehnică ușor disponibilă, capabilă să evidențieze placa necalcificată. Evidențierea calcificărilor vasculare și intuirea mecanismelor fiziopatologice ce contribuie la apariția lor pot constitui factori de influențare a conduitei terapeutice aplicate pacienților dializați.

Având în vedere numărul mare de pacienți la care s-au pus în evidență calcificările prin ecografie vasculară, se poate concluziona că această metodă este deosebit de utilă în depistarea calcificărilor vasculare la pacienții dializați ambulator.

## BIBLIOGRAFIE

- Nakayama M, Ura Y, Nagata M, Okada Y, Sumida Y, Nishida K et al. Carotid artery calcification at the initiation of hemodialysis is a risk factor for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: A cohort study. *BMC Nephrol*. 2011; 12:56.
- Patel ML, Radheyyshyam, Verma A, Sachan R, Kamal R. Impact of Carotid Intima-Media Thickness on Long-term Outcome in Hemodialysis Patients. *North Am J Med Sci*. 2015; 7:281-87.
- Welby JP, Kim ST, Carr CM, Lehman VT, Rydberg CH, Wald JT, Luetmer PH, Nasr DM, Brinjikji W. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Oct;40(10):1738-1743.
- Appleton CP: Carotid artery disease – Diagnosis and treatment - Mayo Clinic. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/carotid-artery-disease/diagnosis-treatment/drc-20360527>.
- Pei-ChunChen, Jiann-Shing Jeng, Hsiu-Ching Hsu, Ta-Chen Su4, Kuo-LiongChien, Yuan-Teh Lee. Carotid Atherosclerosis Progression and Risk of Cardiovascular Events in a Community in Taiwan – Scientific Reports. Available at: <https://www.nature.com/articles/srep25733>.
- Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004 Sep 17;95(6):560-7.
- Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1; 44(5):1018-24.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: Is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):454-62.
- Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11:127-42.
- Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: The killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul; 20(7):1453-64.
- Xue JL1, Frazier ET, Herzog CA, Collins AJ. Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005 Feb;45(2):316-23.
- Bakris G, Agarwal R. Managing Hypertension in the Dialysis Patient – Complicated and Important. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/733263>.
- Coll B, Betriu A, Martínez-Alonso M, Amoedo 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 CJASN*. 2011; 6:303-10.
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):213-21.
- Kerr P. Frequent Long Dialysis : Why Do Length and Frequency Help? | Kidney News. Available at <https://www.kidneynews.org/kidney-news/features/frequent-long-dialysis-why-do-length-and-frequency-help>.
- Denzel C, Lell M, Maak M, Höckl M, Balzer K, Müller KM et al. Carotid Artery Calcium: Accuracy of a Calcium Score by Computed Tomography – An In vitro Study with Comparison to Sonography and Histology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 28:214-20.
- Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery*. 1988; 104:652-60.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM. Calcified Carotid Atherosclerotic Plaque Is Associated Less with Ischemic Symptoms Than Is Noncalcified Plaque on MDCT. *Am J Roentgenol*. 2005; 184:295-98.
- Shaan WE, Cheng H, Gewertz BL, McKinsey JF, Schwartz LB, Katz D et al. Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. *J Vasc Surg*. 2004; 40:262-69.
- Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:S76-79.
- Ravani A, Werba JP, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E et al. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des*. 2015; 21:1164-71.