

PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA NA HRONIČNOM PROGRAMU LEČENJA HEMODIJALIZAMA

Jelena Ljubičić¹, Andrej Pešić¹, Nikola Marinković¹, Milica Kravljača^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za nefrologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: jelena.ljubcic.mfub@gmail.com

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) represent the leading cause of morbidity and mortality (46 - 60%) among patients with chronic kidney disease (CKD). Three methods are used for kidney function replacement in patients with end-stage renal disease: hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation. About 40% of the dialysis population develop coronary artery disease (CAD) due to chronic metabolic and inflammatory disorders. Risk factors for developing CAD in this group of patients include chronic anemia, secondary hyperparathyroidism, chronic inflammation, insulin resistance and volume overload.

Aim: To determine the impact of metabolic and inflammatory disorders in developing CAD in patients with CKD that are chronically treated with hemodialysis.

Material and methods: This case-control study included 115 patients with end-stage renal disease that were treated in Hemodialysis ward, Clinic for Nephrology, University Clinical Centre of Serbia. Data were collected for the period from January 2015 to December 2020. Elective coronarography was used to determine the presence and the characteristics of CAD. We also analyzed patient's laboratory findings, their demographic and clinical characteristics, as well as primary renal disease that led to the development of CKD in these patients. Additional parameters used in this study included the presence of Diabetes mellitus (DM) and duration of hemodialysis.

Results: Coronary artery disease was diagnosed in 19 out of 115 patients (16.5%). Patients with CAD had a significantly higher levels of serum calcium (2.3 to 2.2 mmol/L) ($p = 0.039$), while other laboratory parameters did not show significant correlation. Most of the patients with CAD were male (16 of 19 patients, 84.3%, $p = 0.01$), while 31.6% (6 of 19 patients) with CAD were diagnosed with *Diabetes mellitus* ($p = 0.009$).

Conclusion: The presence of *Diabetes mellitus*, higher calcium level, as well as male gender significantly increase the risk of developing CAD in patients chronically treated with hemodialysis.

Keywords:

chronic kidney
disease,
hemodialysis,
coronary artery
disease,
Diabetes mellitus

Sažetak

Uvod: Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta (46 - 60%) osoba sa hroničnom bolešću bubrega (HBB). U cilju zamene bubrežne funkcije u terminalnoj fazi HBB koristi se jedna od tri metode: hemodijaliza, peritoneumska dijaliza ili transplantacija bubrega. Kod čak 40% pacijenata na dijalizi dolazi do nastanka koronarne bolesti kao posledice hroničnih inflamatornih i metaboličkih poremećaja. Faktori rizika, koji doprinose nastanku akutnog koronarnog sindroma kod ovih pacijenata, posledica su hronične anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, hronične inflamacije, insulinske rezistencije i opterećenja volumenom.

Cilj: Cilj studije je procena uticaja metaboličkih i inflamatornih faktora u HBB na nastanak koronarne bolesti kod pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

Materijal i metode: Ova anamnestička studija obuhvatala je analizu 115 pacijenata sa terminalnim stadijumom hronične bolesti bubrega, lečenih na Odeljenju za hemodijalizu Klinike za nefrologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Prikupljeni su podaci za period od januara 2015. godine do decembra 2020. godine. Prisustvo i karakteristike koronarne bolesti sagledavane su kroz nalaze elektivnih koronarografija. Analizirani su i laboratorijski parametri, demografske i kliničke karakteristike pacijenata, kao i osnovna oboljenja bubrega koja su dovela do HBB. Kao dodatni podaci analizirani su prisustvo *Diabetes mellitus*-a (DM) i vreme trajanja hemodijalize.

Rezultati: Koronarna bolest dijagnostikovana je kod 19 od 115 pacijenata, što predstavlja 16,5% ukupnog broja ispitanika. Pacijenti sa koronarnom bolešću imali su više vrednosti serumskog kalcijuma (2,3 prema 2,2 mmol/L) ($p = 0,039$), dok drugi laboratorijski parametri nisu pokazali ovu vrstu korelacije. U grupi pacijenata sa koronarnom bolešću, čak 84,3% (16 od 19) bili su muškarci ($p = 0,01$), dok je dijagnozu *Diabetes mellitus*-a imalo 31,6% (6 od 19) ispitanika ($p = 0,009$).

Zaključak: Prisustvo *Diabetes mellitus*-a, više vrednosti serumskog kalcijuma, kao i pripadnost muškom polu značajno povećavaju rizik od nastanka koronarne bolesti kod pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

Ključne reči:

hronična bolest
bubrega,
hemodijaliza,
koronarna bolest,
Diabetes mellitus

Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta (46 - 60%) osoba sa hroničnom bolešću bubrega (HBB) (1,2). Rizik za nastanak KVB čak i u ranim stadijumima HBB veći je nego kod zdrave populacije, a povećava se sa progresijom bubrežne bolesti. Najučestalije kardiovaskularne komplikacije kod ove grupe pacijenata su arterijska hipertenzija, hipertrofija leve komore, ishemijska bolest srca i srčana slabost (3). Hronična bolest bubrega zbog čitavog niza metaboličkih i inflamatornih procesa, uočenih u ovom stanju, značajno doprinosi poremećaju koronarne mikrocirkulacije, nastanku ateroskleroze i morfološkim izmenama na samom miokardu (4). Ovi faktori rizika karakteristični su za HBB, a posledica su hronične anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, hronične inflamacije, insulinske rezistencije, opterećenja volumenom itd. (5).

U cilju zamene bubrežne funkcije kod pacijenata koji se nalaze u terminalnoj fazi HBB koristi se jedna od tri metode: hemodijaliza, peritoneumska dijaliza ili transplantacija bubrega. Hemodijaliza predstavlja ekstrakorporalno prečišćavanje krvi kroz polupropustljivu membranu koje za cilj ima uklanjanje viška tečnosti i metaboličkih nusprodukata iz krvi, kao i korekciju elektrolitnog i acidobaznog dizbalansa.

Koronarna arterijska bolest javlja se kod čak 40%

pacijenata na dijalizi, što se u ranijim studijama objašnjava hroničnim procesima koji utiču na građu i funkciju krvnih sudova (1). Neki od faktora koji se neretko zapažaju kod pacijenata sa HBB, a mogu doprineti nastanku ateroskleroze su hronična inflamacija, hiperlipidemija, hiperglikemija i hipertenzija (1,5). Takođe, smatra se da poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata umnogome može da pospeši stvaranje kalcifikacija u zidu krvnih sudova i smanjenje njihove elastičnosti (7,8). Ukoliko tome pridodamo promene koje se dešavaju na miokardu, poput koncentrične hipertrofije leve komore uočene u ovih pacijenata, jasno je da procesi koji se odigravaju na koronarnim arterijama mogu imati kako intravaskularne, tako i ekstravaskularne supstrate (3).

Upravo iz tog razloga, cilj našeg istraživanja bio je da procenimo da li i u kojoj meri metabolički i inflamatorni faktori u HBB utiču na nastanak koronarne arterijske bolesti kod pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

Materijal i metode

Populacija pacijenata

Sprovedena je anamnestička studija koja je obuhvatala analizu 115 pacijenata sa terminalnim stadijumom HBB koji su najmanje tri meseca bili na hroničnom programu lečenja hemodijalizama. Pacijenti

su lečeni na Odeljenju za hemodijalizu Klinike za nefrologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a podaci su prikupljeni za period od januara 2015. godine do decembra 2020. godine. Demografske karakteristike obuhvatale su godine starosti i pol pacijenata, dok su antropometrijske odlike (telesna masa i telesna visina) izražavane kroz vrednosti indeksa telesne mase (engl. *Body mass index*, BMI).

Koronarna bolest

Prisustvo i karakteristike koronarne bolesti sagledavane su kroz nalaze elektivnih koronarografija. Kao značajne lezije definisane su one sa stenozom glavnog stabla leve koronarne arterije $\geq 50\%$ ili stenozom $\geq 70\%$ cirkumfleksne arterije, prednje silazne grane leve arterije ili desne koronarne arterije.

Laboratorijske analize

Laboratorijski parametri, analizirani u ovoj studiji, obuhvatali su rutinski praćene parametre kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize kroz vrednosti hemoglobina (Hb), kalcijuma, fosfata, paratireoidnog hormona (PTH), C-reaktivnog proteina (CRP), ukupnog holesterola i triglicerida.

Kao dodatni faktori rizika razmatrane su i karakteristike osnovne bolesti bubrega, prisustvo *Diabetes mellitus*-a (DM) i vremenski period koji je pacijent proveo na hroničnoj terapiji hemodijalizama. Svi podaci pacijenata prikupljeni su uvidom u istorije bolesti.

Uzroci hronične bolesti bubrega

Osnovne bolesti bubrega koje su kod ispitivanih pacijenata dovele do nastanka HBB klasifikovane su na sledeći način: arterijska hipertenzija, dijabetesna nefropatija, hronični glomerulonefritisi, opstruktivne uropatije i kalkuloze, policistična bolest bubrega i kategorija ostalo, koja je obuhvatala sporadične uzroke HBB poput agenezije, hipoplazije bubrega i endemske nefropatije.

Statistička analiza

Normalnost raspodele kontinuiranih numeričkih obeležja testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom i njihove vrednosti su izražene kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija (SD), odnosno kao medijana i interkvartilni opseg (engl. *interquartile ratio*, IQR), zavisno od oblika raspodele. Značajnost razlike između dve nezavisne grupe kontinuiranih numeričkih varijabli analizirana je Studentovim t-testom, dok su ordinalne varijable koje ne ispunjavaju pretpostavku normalnosti raspodele analizirane Man-Vitnijevim U-testom. Pirsonovim hi-kvadrat testom analizirane su kategorijalne varijable. Univarijantni prediktori koronarne bolesti ispitivani su u multivarijantnoj regresionoj analizi radi

definisanja nezavisnih prediktora koronarne bolesti. Statistički značajnom razlikom smatrane su p-vrednosti manje od 0,05.

Rezultati

Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih pacijenata

U studiju je uključeno 115 pacijenata, od kojih 66 muškaraca (57,4%) i 49 žena (42,6%). Prosečna starost analiziranih pacijenata iznosila je 57 ± 14 godina, gde je najmlađi ispitanik imao 29, a najstariji 88 godina. Prosečna vrednost BMI na ispitivanoj populaciji pacijenata iznosila je $23,12 \pm 3,84$ kg/m², a prosečan period koji su pacijenti, analizirani u ovoj studiji, proveli na hroničnom programu lečenja hemodijalizama bio je $9,4 \pm 8$ godina. Ukupan broj pacijenata koji je kao osnovnu ili pridruženu bolest imao *Diabetes mellitus* iznosio je 15 (13%) (**tabela 1**).

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika.

Ukupan broj	115
Pol (m/ž)	66 / 49 (57,4% / 42,6%)
Godine života (srednja vrednost $\pm$ SD)	57 ± 14
Koronarna bolest (procenat bolesnika)	19 (16,5%)
Trajanje hemodijalize (godine)	$9,4 \pm 8$
BMI (kg/m ²) ¹	$23,12 \pm 3,84$
<i>Diabetes mellitus</i> (broj bolesnika)	15 (13%)

¹BMI - *Body mass index* - indeks telesne mase

Uporedni prikaz analiziranih parametara kod pacijenata sa i bez koronarne bolesti dat je u **tabeli 2**. Dijagnostikovanu koronarnu bolest imalo je 19 pacijenata, što predstavlja 16,5% od ukupnog broja ispitanika. Poređenjem razlika u učestalosti koronarne bolesti među polovima, uočeno je da čak 84,2% obolelih (16 od 19 ispitanika) sačinjavaju muškarci ($p = 0,017$) (**tabela 2**). Vrednosti BMI i dužina lečenja hroničnim hemodijalizama nisu uticali na nastanak koronarne bolesti.

Laboratorijske analize ispitivanih bolesnika

Prosečna vrednost koncentracije kalcijuma u serumu ispitivanih pacijenata iznosila je $2,25 \pm 1,63$ mmol/L (**tabela 3**). Praćenjem vrednosti ovog parametra utvrđena je značajna pozitivna korelacija sa grupom pacijenata kod koje je dokazana koronarna bolest ($p = 0,024$) (**tabela 4**).

Analizom učestalosti obolelih od DM uočena je pozitivna korelacija između ove grupe pacijenata i obolelih od koronarne bolesti ($p = 0,011$), dok je odnos šansi (engl. *Odds ratio*, OR) da pacijent sa DM razvije koronarnu bolest bio čak 5 puta veći nego u grupi pacijenata koji nisu imali ovo oboljenje (**tabela 4**).

Tabela 2. Prikaz analiziranih varijabli kod pacijenata sa i bez koronarne bolesti.

Varijabla	Bolesnici sa koronarnom bolešću (N = 19; 16,5%)	Bolesnici bez koronarne bolesti (N = 96; 83,5%)	p-vrednost
Muški pol	16 (84,2%)	50 (52,1%)	0,010
Starost (godine)	62 ± 12	57 ± 14	0,113
Trajanje hemodijalize (godine)	8,3 ± 7,8	9 ± 8	0,727
Osnovna dijagnoza	GNC ¹	14 (14,6%)	0,892
	PKD ²	11 (11,5%)	0,420
	HTA ³	15 (15,6%)	0,100
	URO ⁴	14 (14,6%)	0,270
	DM ⁵	8 (8,3%)	0,024
	Ostalo	34 (35,4%)	0,094
DM	6 (31,6%)	9 (9,4%)	0,009
BMI (kg/m ²)	24,7 ± 4,7	23 ± 3	0,100
Hemoglobin (g/L)	105,5 ± 9,8	106,5 ± 10,6	0,706
Kalcijum (mmol/L)	2,3 ± 0,14	2,2 ± 0,17	0,039
Fosfati (mmol/L)	1,66 ± 0,32	1,57 ± 0,38	0,353
CRP (mg/L)	5,1 (IQR 38,9)	4,9 (IQR 7,8)	0,153
PTH (ng/L)	100 (IQR 911,7)	152,5 (IQR 1524,8)	0,795
Holesterol (mmol/L)	4,4 ± 0,9	4,5 ± 1,2	0,730
Trigliceridi (mmol/L)	1,7 (IQR 3,5)	1,4 (IQR 5,9)	0,121

¹ GNC - glomerulonefritis, ² PKD - policistična bolest bubrega, ³ HTA - hipertenzivna nefropatija, ⁴ URO - opstruktivne uropatije i kalkuloza, ⁵ DM - dijabetesna nefropatija

Tabela 3. Laboratorijske analize ispitivanih bolesnika.

Hemoglobin (g/L)	107,3 ± 9,3
Kalcijum (mmol/L)	2,25 ± 1,63
Fosfati (mmol/L)	1,61 ± 0,37
CRP ¹ (mg/L)	10,1 ± 15,7
PTH ² (ng/L)	212,39 ± 253,6
Holesterol (mmol/L)	4,45 ± 1,12
Trigliceridi (mmol/L)	1,93 ± 1,22

¹ CRP - C-reaktivni protein, ² PTH - paratireoidni hormon

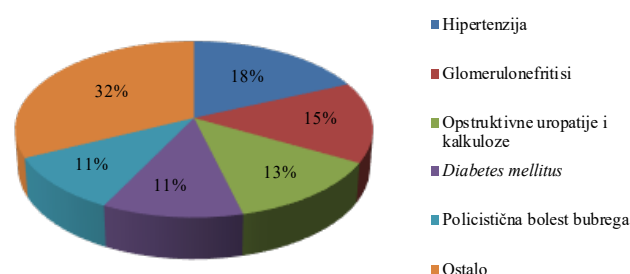
Tabela 4. Analiza prediktora koronarne bolesti multivarijantnom regresionom analizom.

Varijabla	B	p-vrednost	OR	95% CI	
				lower	upper
Muški pol	-1,660	0,017	0,190	0,049	0,740
Dijabetesna nefropatija	0,106	0,941	1,112	0,068	18,156
Kalcijum	4,043	0,024	57,013	1,718	1892,315
<i>Diabetes mellitus</i>	1,709	0,011	5,522	1,474	20,686

Vrednosti svih ispitivanih biohemijskih parametara krvi prikazane su u **tabeli 3**, ali analizom ostalih parametara, osim kalcijuma, nisu uočene statistički značajne korelacije sa nastankom koronarne bolesti.

Uzroci hronične bolesti bubrega ispitivanih pacijenata

Analizom podataka o osnovnim bolestima koje su dovele do nastanka hronične bubrežne insuficijencije kod grupe ispitivanih pacijenata utvrđeno je da su najčešći uzroci za nastanak HBB: arterijska hipertenzija (18,3%) i hronični glomerulonefritis (14,8%). Zastupljenost drugih oboljenja koja se nalaze u osnovi HBB analizirane grupe bolesnika nalaze se na **grafikonu 1**.



Grafikon 1. Uzroci hronične bolesti bubrega ispitivanih bolesnika.

Diskusija

Hemodijaliza predstavlja jednu od tri metode zamene bubrežne funkcije kod pacijenata sa terminalnom fazom HBB. Rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti je čak 10 do 20 puta viši kod pacijenata na hroničnom programu dijalize u poređenju sa opštom populacijom.

Ovako visoka incidencija objašnjava se hroničnim procesom inflamacije, metaboličkim promenama poput hiperglikemije, hipertrigliceridemije i hiperkalcemije, kao i značajnim povećanjem ekstracelularnog volumena (5). Povezanost arterijske hipertenzije i bolesti bubrega je dvosmerna - hipertenzija predstavlja jedan od najčešćih uzroka bolesti bubrega, ali je i vrlo čest komorbiditet kod pacijenata sa bubrežnom slabošću (9).

U našem istraživanju od ukupno 115 ispitanika, 19 njih (16,5%) imalo je dokazano prisustvo koronarne bolesti u periodu posmatranja od 2015. do 2020. godine. Nešto manja učestalost koronarne bolesti u našoj ispitivanoj populaciji u odnosu na podatke u drugim studijama (1,10) može se objasniti činjenicom da ispitivanje nije sprovedeno kao prospektivno, u kome bi svim ispitanicima bila rađena koronarografija, tako da određeni broj bolesnika verovatno nije imao detektovanu koronarnu bolest. Poređenjem distribucije polova među osobama obolelim od koronarne bolesti ustanovili smo da čak 84,2% predstavljaju osobe muškog, a svega 15,8% osobe ženskog pola. Veći rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti među pripadnicima muškog dela populacije najčešće se objašnjava lošijim lipidnim statusom i višim krvnim pritiskom, koji su kod žena u premenopauzalnom periodu korigovani protektivnim efektom polnih hormona (11). U radu Murdešvara (*Murdeswar*) i Anjuma (*Anjum*) (12) navodi se da su žene u većem riziku od nastanka HBB, dok se terminalna faza iste bolesti značajno češće uočava kod muškaraca, što takođe može doprineti ovakvoj distribuciji obolelih, s obzirom na to da je i veći procenat ukupnog broja ispitanika bio muškog pola (57,4%).

Najčešći uzroci HBB u svetu su *Diabetes mellitus* (45%) i hipertenzija (30%), dok druga stanja, poput policistične bolesti bubrega, glomerulonefritisa ili opstruktivnih uropatija, predstavljaju značajno ređe uzroke ovog oboljenja (13). Delimično u skladu sa ovim podacima su i rezultati dobijeni u našem radu, koji pokazuju da je arterijska hipertenzija bila najčešći uzrok HBB (18,3%). Nakon arterijske hipertenzije, najveći broj bolesnika je, kao osnovnu bolest bubrega, imao glomerulonefritis (14,8%). Za manju učestalost dijabetesne nefropatije od očekivane nemamo jasno objašnjenje, ali se može pripisati karakteristikama slučajnog uzorka za dati period posmatranja. S druge strane, glomerulonefritis se nalazio u osnovi HBB kod 17 bolesnika, od kojih je kod 11 dijagnoza postavljena biopsijom bubrega. Izostanak patohistološke potvrde kod preostalih 6 pacijenata ostavlja mogućnost da dijagnoza, postavljena na osnovu kliničke slike na početku bolesti, ne odgovara osnovnom uzročniku HBB kod ovih pacijenata. Upravo bi ovo moglo objasniti veću učestalost glomerulonefritisa u poređenju sa dijabetesnom nefropatijom, kao uzročnika HBB, u populaciji ispitanika analiziranih u našem radu.

Prisustvo *Diabetes mellitus*-a, bilo kao osnovne ili pridružene bolesti, pokazano je kao značajan prediktor nastanka koronarne bolesti. Ovaj rezultat je u skladu sa mnogobrojnim studijama koje DM prepoznaju kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak KVB (13,14).

Analizom rutinski praćenih laboratorijskih parametara uočili smo da nema značajnih razlika u vrednostima hemoglobina, kao pokazatelja anemije, između pacijenata sa i bez dokazane koronarne bolesti. Kao značajni parametri za nastanak ateroskleroze praćene su i koncentracije glukoze, triglicerida i ukupnog holesterola. Ni za ove parametre nije bilo značajnih korelacija sa rizikom od nastanka koronarne bolesti kod pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizama.

Sekundarni hiperparatireoidizam i poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata gotovo su obavezne komplikacije HBB. Posledica su neadekvatne aktivacije vitamina D na nivou proksimalnih tubula i posledične hipokalcemije koja stimuliše sintezu i oslobađanje PTH, kao i smanjenje ekskrecije fosfata zbog smanjene jačine glomerulske filtracije i hiperfosfatemije, koja je takođe indirektan stimulus za sekreciju PTH.

Prosečna vrednost PTH od $212,39 \pm 253,6$ ng/ml kod naših bolesnika ukazuje na dobro regulisan sekundarni hiperparatireoidizam, imajući u vidu da ciljna vrednost PTH za bolesnike na dijalizi treba da bude 2 - 9 puta veća od gornje granice za zdravu populaciju (15). Nismo pokazali da promene u vrednostima paratireoidnog hormona i fosfata ukazuju na veću sklonost ka nastanku koronarne bolesti u našoj grupi ispitanika.

Analizom vrednosti serumskog kalcijuma uočili smo, međutim, pozitivnu korelaciju sa pacijentima kod kojih je dokazana koronarna bolest. Ove rezultate potkrepljuje i činjenica da čak 7 od 19 pacijenata (36,8%), koji su imali pozitivan nalaz na koronarografiji, imaju značajne kalcifikovane plakove u zidu koronarnih arterija, što je neretko otežavalo procenu stepena stenoze tokom same dijagnostike. Povišene vrednosti serumskog kalcijuma predisponiraju njegovu akumulaciju u intimalnom sloju zida koronarnih arterija i pogoršanje suženja postojećim aterosklerotičnim plakovima (16). Kod ovih pacijenata kalcijum se nagomilava i u mišićnom sloju arterija, što povećava krutost zida i, samim tim, umanjuje odgovor na vazodilatatornu terapiju, pogoršavajući simptomatologiju akutnog koronarnog sindroma (17). U radu Linda (*Lind L*) i sar. (18) navodi se da i blago povišene vrednosti kalcijuma, koje se nalaze u opsegu referentnih vrednosti, mogu značajno doprineti povećanju rizika od nastanka infarkta miokarda. Ovakvo zapažanje objašnjava se brojnim funkcijama jona kalcijuma koji utiču ne samo na morfološke promene arterija već i na koronarni spazam i formiranje tromba, stanja koja predisponiraju akutne koronarne događaje.

Zaključak

Zaključak ovog istraživanja je da su kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama muški pol, prisustvo *Diabetes mellitus*-a i više vrednosti serumskog kalcijuma faktori rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti.

Literatura

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(s3):28-34.
2. Poskurica M, Tirmenštajn Janković B, Poskurica M, Stevanović Đ, Živanović M, Petrović Nikolić A, et al. Srčana insuficijencija sa očuvanom ejakcionom frakcijom leve komore kod bolesnika na hemodijalizi. *Timoč Med Glas*. 2017; 42(2):93-101.
3. Nedeljković B, Miloradović V, Radovanović M, Nikolić A, Poskurica M, Petrović D, et al. Dijastolna srčana slabost kod pacijenata na hemodijalizi: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas*. 2014; 48(1):21-7.
4. Park KA, Jo HM, Han JS, Kim MJ, Kwun DH, Park MY, et al. Features of atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2013; 32(4):177-82.
5. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2):85-94.
6. Milašinović G. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prevenciju, dijagnostiku i lečenje hronične bolesti bubrega. Beograd: Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
7. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int*. 2006; 70(2):351-7.
8. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011; 109(6):697-711.
9. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus*. 2017; 9(8):e1603.
10. De Albuquerque Seixas E, Carmello BL, Kojima CA, Contti MM, Modeli de Andrade LG, Maiello JR, et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail*. 2015; 37(4):597-600.
11. Mercurio G, Deidda M, Piras A, Dessalvi CC, Maffei S, Rosano GMC. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010; 11(3):207-20.
12. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. 2020 Dec 4. StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 33085443.
13. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014; 32(3):439-55.
14. Ferrannini G, Manca ML, Magnoni M, Andreotti F, Andreini D, Latini R, et al. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes: A Proteomic Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(4):843-51.
15. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(4):303-9.
16. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. *Ren Replace Ther*. 2017; 3:13.
17. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31(10):925-31.
18. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(8):967-73.