

Utječu li promjene u koncentraciji lipoproteina plazme na nastanak kalcifikata u koronarnim arterijama bolesnika sa završnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega?

Does the changes in the plasma lipoproteins concentration influence the onset of coronary artery calcifications in the patients with end-stage renal failure?

Petar Kes*, Nikolina Bašić-Jukić, Ivana Jurić

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu,
Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Prispjelo: 25. 7. 2010.

Prihvaćeno: 23. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Petar Kes**

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: kespetar@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Ateroskleroza je sustavna bolest koja dovodi do bolesti koronarnih, karotidnih i perifernih arterija. Vodeći je uzrok smrti u razvijenim zemljama. Patofiziologija ateroskleroze ovisi o brojnim urođenim i stečenim čimbenicima. Ključno uporište za nastanak ateroskleroze je gubitak normalne funkcije endotela. Klinička istraživanja dala su brojne dokaze da snižavanje koncentracije lipida može dovesti do korisnih kvalitativnih promjena u aterosklerotskom plaku i povoljno utjecati na kliničko očitovanje bolesti. U aterosklerotskim promijenjenim krvnim žilama česti su kalcifikati koje je moguće radiološki dijagnosticirati, a služe kao pokazatelj težine i ishoda ishemijske bolesti srca. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, a posebno onih koji su na dijalizi, kalcifikati u koronarnim arterijama čest su nalaz. Najčešće se dovode u vezu s dobi, trajanjem dijalize i dislipidemijom. Liječenjem bolesnika sa zatajenjem bubrega uz pomoć statina i sevelamera moguće je usporiti godišnju progresiju kalcificiranja koronarnih arterija s 30 % na 6 %. Prema podacima iz nekih istraživanja smanjenje koncentracije LDL kolesterola < 2,59 mmol/l može zaustaviti proces odlaganja kalcija ili čak dovesti do njegove regresije. Dodatna istraživanja pokazala su da smanjenje koncentracije LDL kolesterola uz istovremeno povećanje koncentracije HDL kolesterola mogu povoljno utjecati na smanjenje debljine intime i medije karotidnih arterija, kao i na smanjenje veličine plaka u koronarnim arterijama.

Ključne riječi: ateroskleroza, kalcifikati koronarnih arterija, kolesterol, plak, uremija

Abstract. Atherosclerosis is a systemic disease that is the leading cause of death in the developed world and leads to coronary artery, carotid artery, and peripheral arterial atherosclerotic syndromes. The pathophysiology of atherosclerosis is known to be dependent on multiple hereditary and environmental factors. Loss of normal endothelial function is a fundamental step in the atherosclerotic disease process. A consistent body of evidence from large clinical trials suggests that qualitative changes in plaques contribute importantly to the striking reduction in clinical events produced by lipid lowering. Calcium mineral deposits that frequently accompany atherosclerosis are readily quantifiable radiographically, serve as a surrogate marker for the disease, and predict a higher risk of myocardial infarction and death. Coronary artery calcification is a common observation in chronic kidney disease and end-stage renal disease and is mainly related to age, duration on dialysis, and dyslipidemia. The annual progression of coronary artery calcification can be reduced from 30 % to 6 % with LDL cholesterol reduction caused by statins and possibly sevelamer. At treated LDL cholesterol levels somewhere below 2.59 mmol/l, several sources of data suggest that the anatomic burden of coronary artery disease, including coronary artery calcification, regresses. Additional supportive studies indicate that carotid intima media thickness and the volume of coronary atheroma can also be reduced by LDL cholesterol reduction in concert with elevation of HDL cholesterol.

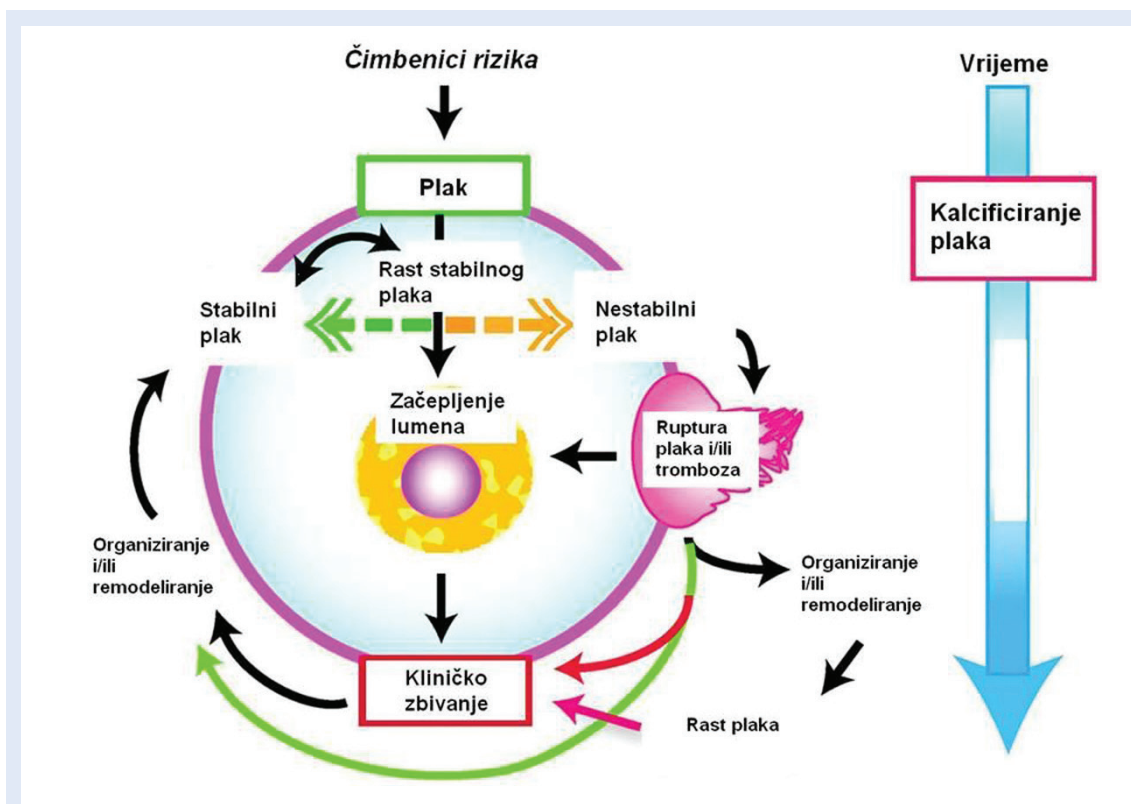
Key words: atherosclerosis, cholesterol, coronary artery calcification, end-stage renal disease, plaque

UVOD

Odlaganje kalcija u aterosklerotski promijenjenim, ali i u početnim aterosklerotskim promjenama u krvnim žilama, može u nekih osoba započeti već u drugom desetljeću života. U koronarnim arterijama mladih odraslih ljudi nađene su male nakupine kalcija unutar lipidne jezgre aterosklerotskog plaka¹. Kalcijev fosfat (hidroksiapatit), koji u svom sastavu sadrži 40 % kalcija, taloži se u aterosklerotski promijenjenim koronarnim arterijama mehanizmom koji je sličan osteogenezi i remodeliranju kosti². Hidroksiapatit, kristalni oblik koji prevladava u nakupinama kalcija primarno stvara mjehuriće koji se ugrađuju u stanice stijenci arterije, slično načinu na koji se mjehurići matriksa ugrađuju u hondroците u procesu nastanka kosti^{3,4}. Pretpostavlja se da mjehurići koji se sastoje od apoptotskih stanica i sadržaja raspadnutih glatkih mišićnih stanica, a sastavni su dio izvanstaničnog matriksa mogu također poslužiti kao

mjesta taloženja kalcija. Postoji vrlo bliska prostorna veza između nakupina kolesterola i hidroksiapatita⁵. Točan mehanizam nastanka kalcifikacije unutar stijenci arterije još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

Čini se da se kalcifikacija koronarnih arterija javlja isključivo u aterosklerotski promijenjenim arterijama, dok u stijenama nepromijenjenih koronarnih krvnih žila ne dolazi do nakupljanja kalcija⁶. Novija istraživanja sve više pridaju značenje tumačenju prema kojemu aterosklerotske kalcifikacije ne nastaju pasivno, već je u pitanju kontrolirani proces sličan procesu stvaranja kosti. Uz kalcifikate je obično prisutna ateroskleroza krvnih žila (slika 1). Ona je nužan, ali ne i sam po sebi dovoljan razlog za nastanak komplikacija u sklopu bolesti koronarnih arterija. Tek nakon rupture plaka i izlaganja njegove jezgre bogate lipidima krvnoj struji, dolazi do tromboze i začepljenja žile, te embolizacije kompleksom trombociti-trombin odnosno do pojave akutnog koronarnog



Slika 1. Odnos između nastanka, rasta, stabilnosti i kalcificiranja aterosklerotskog plaka

Figure 1. Interrelationships between development and stability of plaque and calcium deposition

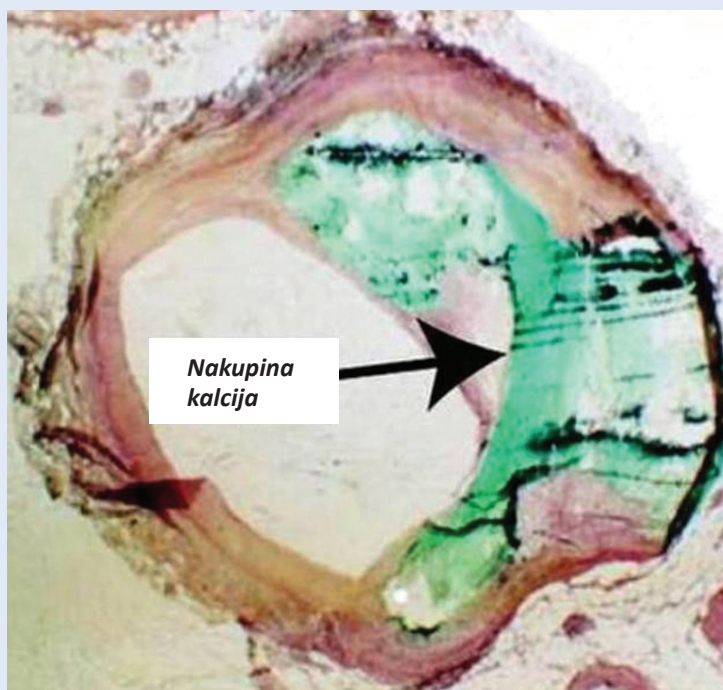
Kalcifikati mogu nastati tijekom bilo kojeg razdoblja u razvoju aterosklerotskog plaka. (Ne)stabilnost plaka nema ključan utjecaj na odlaganje kalcija i napredovanje kalcificiranja koronarnih krvnih žila. Kalcifikati nastaju i napreduju tijekom vremena (prilagođeno prema referenci 22).

sindroma. Kalcifikacije koronarnih arterija su pokazatelj sklonosti za nastanak koronarnog incidenta, ali i drugi čimbenici rizika koji pogoduju rupturi plaka (npr. stres, upala i dr.) pridonose povećanju rizika od komplikacija u sklopu bolesti koronarnih arterija⁷⁻¹⁰.

Ateroskleroza je sustavna bolest koja dovodi do bolesti koronarnih, karotidnih i perifernih arterija i vodeći je uzrok smrti u razvijenim zemljama. Razvoj ateroskleroze posljedica je gubitka funkcije endotela. Snižavanje koncentracije lipida dovodi do korisnih promjena u aterosklerotskom plaku. U aterosklerotski promijenjenim žilama česta je pojava kalcifikata.

KALCIFIKACIJE KORONARNIH ARTERIJA

Danas postoji veliko zanimanje za rano otkrivanje i utvrđivanje težine kalcifikacija koronarnih arterija (slika 2). Utvrđeno je da postoji veza između odlaganja kalcija u stijenku arterija i koronarne



Slika 2. Presjek kroz koronarnu arteriju čovjeka.

Figure 2. Cross section of human coronary artery. Strelicom je označena velika nakupina kalcija u stijenci krvne žile (bojenje s Goldner–Masson trikromom) (prilagođeno prema referenci 22).

bolesti srca. U općoj populaciji, osobe s visokom indeksom nakupljanja kalcija (> 100) u koronarnim arterijama [koja je utvrđena metodom kompjutorizirane tomografije, engl. *electron beam computed tomography* (EBCT)] imaju 10 puta veći relativni rizik za nastanak infarkta miokarda od osoba u kojih je indeks nakupljanja kalcija < 100 ¹⁻². Posebno visoki rizik od nastanka infarkta miokarda postoji u osoba s vrlo visokom koncentracijom kalcija (> 300) u koronarnim arterijama¹⁰. S druge strane, rizik od koronarnog incidenta mnogo je manji u osoba koje nemaju kalcifikate u koronarnim arterijama, ali ipak nije zanemariv jer će oko 5 % tih osoba u razdoblju od 5 do 7 godina nakon pretrage EBCT-om oboliti ili umrijeti od infarkta miokarda⁹. Aterosklerotski plakovi ne moraju sadržavati kalcij, a mogu se sastojati uglavnom od lipida, imati sklonost rupturi i razvoju koronarne tromboze.

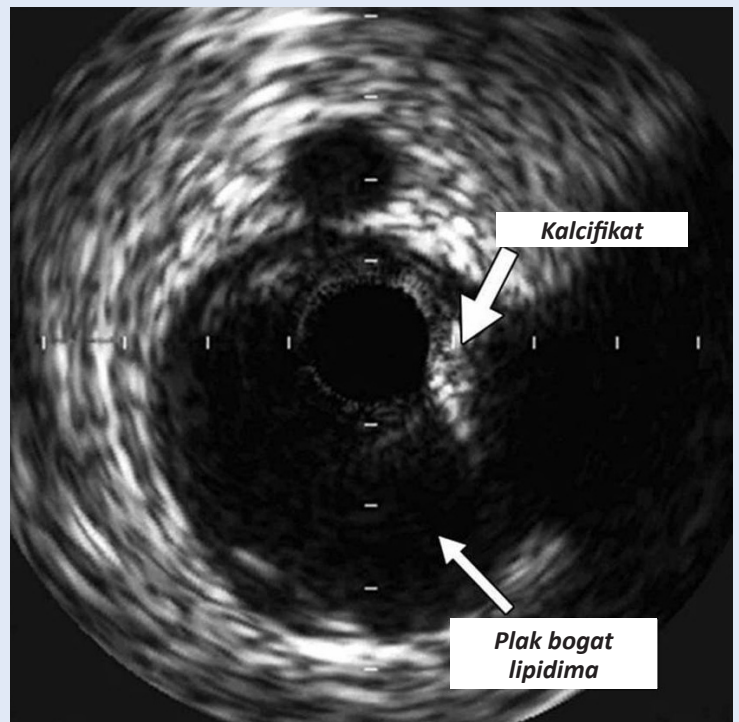
Allison i sur.¹¹⁻¹² ispitali su stupanj kalcificiranosti koronarnih arterija pomoću EBCT metode i njihovu vezu s koncentracijom lipoproteina u plazmi, tjelesnim obilježjima i anamnezom o rizicima za nastanak ateroskleroze u 6.093 ispitanika. Utvrdili su 3 puta veću povezanost između niske koncentracije HDL kolesterola i kalcifikacija koronarnih arterija u odnosu na vezu između koncentracija HDL i LDL kolesterola. Ispitanici s koncentracijom HDL kolesterola u plazmi $< 1,03$ mmol/l imali su bitno više kalcifikacija u koronarnim arterijama u odnosu na ispitanike s većom koncentracijom HDL kolesterola. Pokazalo se da su LDL kolesterol i HDL kolesterol nezavisni pokazatelji kalcifikacije koronarnih arterija. Osobe s koncentracijom LDL kolesterola u plazmi $> 4,14$ mmol/l imaju 62 % veći rizik od nastanka kalcificiranog plaka u koronarnim arterijama¹². Kalcifikati koronarnih arterija postepeno se povećavaju, a njihovo napredovanje moguće je povezati s navikom pušenja cigareta, lošom kontrolom glikemije u osoba sa šećernom bolesti i drugim klasičnim čimbenicima rizika za nastanak ateroskleroze^{8,9,13}. Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega osim klasičnih čimbenika rizika imaju i dodatne koji se vezani uz bolest bubrega i metode liječenja (npr. kronična upala, dijaliza i dr.), zbog čega u njih kalcifikati koronarnih arterija nastanu obično ranije, veće su gustoće i rasprostranjenosti¹⁴.

ODNOS KONCENTRACIJE PLAZMATSKIH LIPOPROTEINA I IZRAŽENOST KALCIFIKACIJA U KORONARNIM ARTERIJAMA

Smanjenje koncentracije LDL kolesterola u općoj populaciji

Nekoliko nerandomiziranih istraživanja u kojima su bolesnici liječeni inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) pokazalo je da smanjenje koncentracije LDL kolesterola usporava napredovanje kalcifikacije koronarnih arterija^{15,16}. Achenbach i sur.¹⁵ ispitivali su brzinu nastanka kalcifikata u koronarnim arterijama u 66 ispitanika koje u početku nisu liječili statinom, a kasnije im je u terapiju uveden cerivastatin 0,3 mg/dan na usta. Relativna promjena stupnja kalcificiranosti koronarnih arterija bila je bitno veća u razdoblju bez lijeka (25 % u odnosu na 8,8 %; $P < 0,0001$)¹⁵. U 32 bolesnika koji su postigli koncentraciju LDL kolesterola $< 2,59$ mmol/l relativna promjena kalcificiranosti koronarnih arterija smanjena je s 27 % na 3,4 % ($P < 0,0001$)¹⁵. Callister i sur.¹⁶ proveli su istraživanje u 149 bolesnika s bolesti koronarnih arterija, od kojih je 105 liječeno statinima. Na početku istraživanja i nakon 12 odnosno 15 mjeseci stupanj kalcificiranosti koronarnih arterija izmjeren je metodom EBCT. U bolesnika koji su liječeni statinima došlo je do smanjenja koncentracije LDL kolesterola u plazmi $< 3,1$ mmol/l i smanjenja intenziteta kalcifikata u koronarnim arterijama¹⁶. U nekih bolesnika iz ovog istraživanja došlo je do zaustavljanja procesa kalcificiranja koronarnih arterija ili čak do njihovog smanjivanja¹⁶.

Nissen i sur.¹⁷ istražili su koronarne arterije u 502 pretila bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti pomoću intravaskularnog ultrazvuka na početku istraživanja i nakon 18 mjeseci praćenja. Ispitanike su podijelili u dvije skupine od kojih su jedne liječili pravastatinom (40 mg/dan), a druga skupina dobivala je atrovastatin (80 mg/dan). U skupini bolesnika liječenih s pravastatinom koncentracija LDL kolesterola u plazmi snižena je s 3,9 mmol/l na 2,85 mmol/l odnosno za 25,2 %, a u skupini bolesnika koji su dobivali atrovastatin s 3,9 mmol/l na 2,04 mmol/l odnosno za 46,3 %. Istovremeno je došlo i do smanjenja ateroma i kalcifikata u koronarnim arterijama¹⁷ (slika 3). Istraživanja u kojima je za dijagnosticiranje kalcifi-



Slika 3. Intravaskularni ultrazvuk – presjek kroz koronarnu arteriju
Figure 3. Intravascular ultrasound – Cross section of coronary artery
Pregled koronarnog stabla u muškarca (69 godina) s bolesti koronarnih arterija pomoću intravaskularnog ultrazvuka. Tanka strelica pokazuje aterosklerotski plak koji je bogat lipidima. Debela strelica pokazuje točkaste kalcifikate (modificirano prema referenci 8).

U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, a posebno onih koji su na dijalizi, kalcifikati u koronarnim arterijama čest su nalaz. Liječenjem bolesnika sa zatajenjem bubrega uz pomoć statina i sevelamera moguće je usporiti godišnju progresiju kalcificiranja koronarnih arterija. Smanjenje debljine intime i medije, ali i ateroma karotidnih arterija, može se postići istovremenim smanjenjem koncentracije LDL kolesterola i povećanjem koncentracije HDL kolesterola.

kata u koronarnim arterijama rabljen EBCT ili intravaskularni ultrazvuk, pokazala su da se ateromi i kalcifikati smanjuju kada se koncentracija LDL kolesterola u plazmi smanji $< 2,59$ mmol/l¹⁵⁻¹⁷.

Smanjenje koncentracije LDL kolesterola u bolesnika sa završnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega

Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, a pogotovo oni liječeni dijalizom, čine skupinu bolesnika s

Tablica 1. Snižavanje koncentracije aterogenih lipida stabilizira plak
Table 1. Lowering of the atherogenic lipids concentration stabilise the plaque

Smanjuje	Povećava
Broj makrofaga Ekspresiju metaloproteinaze u matriksu Adheziju leukocita Stvaranje oksidansa Ekspresiju proupalnih citokina Ekspresiju gena tkivnih faktora	Sadržaj kolagena u vezivu Dozrijevanje glatkih mišića

najvećim rizikom za ubrzani razvoj srčanožilne bolesti i infarkta miokarda¹⁸⁻¹⁹. Ranija istraživanja pokazala su da bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega imaju kalcifikate koronarnih arterija češće od osoba iz opće populacije²⁰. Utvrđena je veza između kalcifikata u koronarnim krvnim žilama bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, serumске koncentracije kalcija i fosfata, kao i dislipidemije^{4,8,14}. Pokazalo se da različiti čimbenici kao što su fosfor, oksidirani LDL kolesterol, kalcitriol, paratireoidni hormon i peptid povezan s paratireoidnim hormonom potiču ili usmjeravaju fenotipsku preobrazbu stanica glatkog mišića u stijenkama krvnih žila u stanice slične osteoblastima s posljedičnom mineralizacijom²¹ (tablica 1). Klinička istraživanja u dijaliziranih bolesnika utvrdila su da je taj proces uglavnom potaknut čimbenicima kao što su dob bolesnika, vrijeme provedeno na dijalizi i lipoproteinski status²².

Chertowa i sur.²³ su 200 dijaliziranih bolesnika nasumce podijelili u dvije skupine od kojih su ispitanike u prvoj skupini liječili sevelamerom, a druga skupina ispitanika dobivala je kalcijev karbonat (u Europi) ili kalcijev acetat (u SAD-u). Svim bolesnicima na početku istraživanja i nakon 52 tjedna napravljena je EBCT pretraga. Tijekom istraživanja ispitiivači su dodatno održavali ravnotežu kalcija i fosfora mijenjanjem razine kalcija u dijalizatu i davanjem analoga vitamina D. Vrijednosti umnoška kalcija i fosfora nisu se bitno razlikovale na kraju istraživanja, ali je postojala bitna razlika u koncentraciji LDL kolesterola. U bolesnika koji su dobivali sevelamer, koncentracija LDL kolesterola u plazmi bila je u 52. tjednu liječenja 1,7 mmol/l, a u skupini ispitanika koji su liječen kalcijevim karbonatom ili kalcijevim acetatom koncentracija LDL kolesterola u plazmi bila je 2,65 mmol/l ($P < 0,0001$)²³. Učinak je pripisan poznatom svojstvu sevelamera da smanjuje koncentraciju LDL kolesterola. S obzirom na

podjednako uspješno reguliran metabolizam kalcija i fosfata u obje skupine ispitanika, kao i bitnu razliku u koncentraciji LDL kolesterola na kraju istraživanja, zaključeno je da se proces kalcificiranja koronarnih arterija može uspješno usporiti ili čak zaustaviti smanjenjem koncentracije aterogenih lipoproteina²³.

Porast koncentracije HDL kolesterola

U dva novija istraživanja rađene su procjene mjerenja aterosklerotskih plakova u 143 ispitanika s bolešću koronarnih arterija, a s naglaskom na povećanje koncentracije HDL kolesterola. Svi ispitanici imali su nisku koncentraciju HDL kolesterola ($< 1,0$ mmol/l)²⁴. Niti jedan ispitanik nije imao šećernu ili bubrežnu bolest. Svi su imali LDL kolesterol $< 4,1$ mmol/l. Ispitanici su nasumce podijeljeni u dvije skupine tako da je jedna skupina bolesnika liječena agresivno pomoću gemfibrozil niacina i kolestiramina, a druga skupina bolesnika dobivala je placebo. Istraživanje je trajalo 30 mjeseci. U usporedbi s ispitanicima koji su dobivali placebo, kod ispitanika koji su dobivali lijekove s učinkom na lipoproteine zabilježeno je 26 % smanjenje koncentracije LDL kolesterola, 50 % smanjenje koncentracije triglicerida, te porast koncentracije HDL kolesterola od 36 %. Koronarna angiografija pokazala je da su se aterosklerotske promjene u koronarnim arterijama liječenih ispitanika smanjile ili čak nestale, dok su u bolesnika koji su dobivali placebo aterosklerotske promjene napredovale. U skladu s očekivanjima, bolesnici koji su dobivali lijekove s učinkom na lipide imali su manji ukupan broj srčanožilnih događaja²⁴.

U drugo istraživanje uključeno je 149 ispitanika s od ranije poznatom bolešću koronarnih arterija, koji su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih su bolesnici iz prve skupine, u kojih je LDL ko-

lesterol bio oko 3,36 mmol/l i HDL kolesterol < 1,16 mmol/l, dobivali statin i niacin 1.000 mg/dan. U drugoj skupini bili su bolesnici koji su dobivali placebo²⁵. U prvoj skupini ispitanika pod djelovanjem niacina HDL kolesterol porastao je s 1,0 mmol/l na 1,2 mmol/l odnosno za 21 %. Kod ispitanika u kojih je porasla koncentracija HDL kolesterola došlo je kroz razdoblje od 12 mjeseci do značajnog usporenja zadebljavanja intime i medije karotidnih arterija²⁵.

Za sada ne postoji istraživanje u skupini bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega u kojih je ciljano povećavana koncentracija HDL kolesterola. Ipak, s obzirom na činjenicu da su niske koncentracije HDL kolesterola (< 1,2 mmol/l) vrlo čest nalaz u tih bolesnika, može se pretpostaviti da bi povećanje HDL kolesterola moglo, slično učinku smanjenja LDL kolesterola, usporiti napredovanje ateroskleroze i kalcificiranja koronarnih arterija^{18,21,26,27}.

ZAKLJUČAK

Kalcifikacija koronarnih arterija čest je nalaz u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega i dijaliziranih bolesnika, a uglavnom je povezana s dobi bolesnika, trajanjem dijalize i dislipidemijom. Uznepredovale kalcifikacije u koronarnim arterijama znače gotovo sigurnu ishemijsku bolest srca i prijeteći infarkt miokarda. Srčanožilne bolesti najčešći su uzrok smrti kroničnih bubrežnih bolesnika, a posebno onih koji se liječe dijalizom. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je primjenom statina i sevelamera moguće usporiti ili čak zaustaviti kalcificiranje koronarnih arterija. Uvjet je da koncentracija LDL kolesterola bude < 2,59 mmol/l. Neka istraživanja pokazala su da se dobri rezultati u smanjenju debljine intime i medije, ali i ateroma karotidnih arterija, mogu postići istovremenim smanjenjem koncentracije LDL kolesterola i povećanjem koncentracije HDL kolesterola.

LITERATURA

1. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990;11(Suppl. E):3-19.
2. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:1800-9.
3. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis, I: Human studies. *J Exp Pathol* 1986;2:261-73.
4. Kes P. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Acta Med Croatica* 2001;55:177-86.
5. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int* 1993;52:94-8.
6. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: A quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1118-26.
7. Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta Clin Croat* 1998;37:41-50.
8. Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: A comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *AJR* 2008;190:748-54.
9. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
10. Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF, Sonnad SS, Peyser PA, Rubenfire M et al. Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001;161:833-8.
11. Allison MA, Wright M, Tiefenbrun J. The predictive power of low-density lipoprotein cholesterol for coronary calcification. *Int J Cardiol* 2003;90:281-9.
12. Allison MA, Wright CM. A comparison of HDL and LDL cholesterol for prevalent coronary calcification. *Int J Cardiol* 2004;95:55-60.
13. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, MacKenzie T, Kinney G, Dabelea D et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes: The importance of glycemic control. *Diabetes Care* 2003;26:2293-8.
14. Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Acta Med Croat* 1998;52(Suppl 1):1-10.
15. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: A prospective evaluation. *Circulation* 2002;106:1077-82.
16. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-80.
18. Kes P, Brunetta B. Poremećaji lipida u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. In: Reiner Ž (ed.) *Prevenција ateroskleroze. Novi čimbenici rizika*. Zagreb:HAZU, Mladost, 2002;57-71.
19. Shlipak MG, Fried LF, Crump C. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;62:997-1004.
20. Schoenhagen P, Tuzcu EM. Coronary artery calcification and end-stage renal disease: Vascular biology and clinical

- cal implications. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 3):12–20.
21. Kes P. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Acta Med Croatica* 2001;55:177–86.
 22. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *PNAS* 2003;100:1201–6.
 23. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–52.
 24. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: Effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005;142:95–104.
 25. Taylor AJ; for the ARBITER-2 Investigators. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER 2): A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *AHA Scientific Sessions Late Breaking Clinical Trials IV*; New Orleans, LA, 2004;1.
 26. Kes P, Reiner Ž, Brunetta B. Poremećaji lipoproteina u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. *Liječ Vjesn* 2002;124:372–7.
 27. Kes P, Bašić-Jukić N. Povezanost pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. *HINEKA* 2003;3:6–8.