

Factores de riesgo cardiovascular en enfermos en hemodiálisis

¹ Miguel Rodeles del Pozo, ² Angela Criado Holgado

Med Mil (Esp) 1999; 55 (4): 223-227

RESUMEN

Los enfermos incluidos en un programa de diálisis tienen disminuida su esperanza media de vida. El factor principal de este aumento de la mortalidad son los procesos cardiovasculares. Los factores de riesgo cardiovasculares son los comunes a la población general como hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, hipertrofia de ventrículo izquierdo. Pero también hay factores que parece que en los enfermos en hemodiálisis están aumentados como la infección y la hiperhomocisteinemia. El siguiente artículo hace referencia a los mismos.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis, riesgo cardiovascular, mortalidad, diálisis adecuada.

INTRODUCCIÓN

En España había finales de 1996 26042 (17972 según el informe de la European Dialysis and Trasplantation Asociation - EDTA-) pacientes recibiendo tratamiento sustitutivo en las modalidades de hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal funcionante. Mas de un 12% debido a diabetes. 13802 pacientes estaban en hemodiálisis (1). La esperanza media de vida en hemodiálisis en España en 1991 (globalmente) era de 8 años (2). La supervivencia a los 5 años en mayores de 60 hasta 75 años era 49%, y en mayores de 75 años 27%; En el caso de los diabéticos era del 39%. La mortalidad anual en Europa es de alrededor del 10% (2).

La esperanza media de vida en Estados Unidos es a los 40 y 59 años de 8,8 y 4,2; para su misma edad en la población sana es de 37 y 20. La mortalidad asociada a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es mayor que la del cáncer de próstata e igual a la del cáncer de colon (3).

Las causas a las que se atribuye el fallecimiento son: causas cardiovasculares en mas de un 50%; infección en un 12%; hepatopatías; procesos gastrointestinales, neoplasias. Como vemos es la mortalidad cardiovascular la razón del fallecimiento en la mayor parte de nuestros enfermos. La mortalidad de causa cardiovascular es 9 veces mayor en los pacientes en diálisis que en la población general (3).

Sabemos que ha habido un gran esfuerzo económico, investigador y terapéutico para intentar disminuir los factores de riesgo asociados a la patología cardiovascular. Pero cabe hacerse las siguientes preguntas:

1. Son los factores de riesgo cardiovascular los mismos en la población general que en hemodiálisis?

2. Existe un incremento del riesgo por el propio tratamiento sustitutivo?

3. Se pueden modificar los factores de riesgo en nuestros pacientes?

Dado que adecuado procede del latín «adecuare» esto es igualar, diálisis adecuada desde el punto de vista de los factores de riesgo cardiovascular debe ir orientada a disminuir estos, hasta valores próximos a los de la población de su edad.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ESTABLECIDOS

HIPRELIPOPROTEINEMIA.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).
TABAQUISMO.
OBESIDAD.
DIABETES MELLITUS (DM).

«NUEVOS» FACTORES DE RIESGO

INFECCIÓN.
HIPERHOMOCISTEÍNA.
LIPOPROTEINA (a) Lp (a).
FIBRINÓGENO.
HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO.

EDAD

La edad media de inicio de tratamiento depurador era en España de 57,7 años en 1992 (1). La mortalidad, como hemos visto mas arriba, es mayor conforme aumenta la edad de inicio del tratamiento respecto a pacientes mas jóvenes (1). Al igual que en la población general la edad modifica el riesgo aumentando a mas edad. (3)

HIPERLIPOPROTEINEMIA

No es fácil comprender como el colesterol, una molécula tan imprescindible para la vida pueda ser al mismo tiempo la que

¹ Capitán Médico. Servicio de Nefrología. Hospital del Aire.

² Médico Generalista.

mayores lesiones conlleva. Las partículas de lipoproteínas están compuestas por un núcleo central hidrófobo (ésteres de colesterol y triglicéridos BTG-) y una corteza hidrófila (fosfolípidos, apolipoproteínas y colesterol). Son los quilomicrones, VLDL, IDL; LDL y HDL con distintos tamaños y composición (4). Se han descrito 11 diferentes tipos de apolipoproteínas (apo) en el ser humano. Las más conocidas son apo B-100, apo A-I y apo E. La apo B-100 está relacionada con las lipoproteínas más aterogénicas las LDL. El mecanismo por el cual las LDL contribuyen a la fabricación de las placas de ateroma lo podemos resumir. Valores elevados de las LDL hacen que penetren en el espacio subendotelial. Se produce la oxidación de LDL que son captados por macrófagos que evolucionan a células espumosas que liberan sustancias mitóticas para las células musculares, y hay quimiotaxis de monocitos. Las LDL oxidadas son tóxicas para las células endoteliales que con otras causas producen defectos en el revestimiento endotelial lo que permite la agregación plaquetaria y liberación de más sustancias mitóticas. Desde la lesión inicial de las placas grasas se evoluciona a placa de ateroma y las complicaciones subsecuentes (4).

Fredrickson clasificó las dislipemias en función de datos clínicos y de laboratorio, en 5 grupos.

Además de las hiperlipoproteinemias familiares tenemos varias enfermedades que dan lugar a hiperlipemias secundarias así la DM, hepatopatías, hipotiroidismo, anticonceptivos orales y la IRC (4). Las características de la dislipemia asociada a la IRC es secundaria a un aumento de las VLDL (tipo IV) por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa impidiendo así la conversión de la VLDL en LDL. Se ha implicado también a la paratormona (PTH) y citoquinas factores urémicos desconocidos. No se corrige con la diálisis. Aparte en el 30-40% de los enfermos, además hay un descenso del HDL-colesterol. En hemodiálisis está aumentada la oxidación de la VLDL que promueve la transformación de macrófagos en células espumosas (5, 6).

Paradójicamente los niveles de lípidos son menores en los pacientes que fallecen que en los supervivientes; esto es debido a la situación de malnutrición que da lugar a niveles bajos de L-arginina y por ello de óxido nítrico (7).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es un factor de riesgo bien reconocido. Su mecanismo en la génesis de la aterosclerosis puede estar en relación con daño directo sobre el endotelio vascular, así el mecanismo lesional junto con aumento de las lipoproteínas multiplica el riesgo de aterosclerosis (4).

En los enfermos prediálisis la prevalencia de la HTA puede llegar al 90%. En diálisis la población con HTA es del 40%, si contamos con las tensiones antes de iniciar la sesión (5).

Los mecanismos que condicionan esta HTA son:

1. Sobrecarga de Volumen
2. Condiciones preexistentes: HTA esencial, diabetes, HTA vasculorrenal.

3. Hipercalcemia

4. Alteraciones autonómicas

Las características de la HTA en diálisis son:

- a) Suele ser más alta justo antes del tratamiento dialítico, por ello se debe guiar mejor por las tensiones domiciliarias.

b) Durante la diálisis puede ocurrir hipotensión que suele ocurrir especialmente en pacientes hipertensos, o aumentar lo que suele ser debido a mecanismos hormonales.

c) El descenso nocturno suele desaparecer.

d) Un descenso agudo de potasio durante la diálisis se acompaña de hipertensión de rebote (8)

Algunos estudios no han encontrado que los valores de TA alta sean un factor de riesgo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis cuando estos son mayores de 50 años.

Las curvas de sobrevida muestran la relación con valores de TA prediálisis (3).

TABAQUISMO

El humo del tabaco contiene hasta 4000 sustancias distintas como alquitranes, metales pesados, sustancias radiactivas, ácido cianídrico y pesticidas (4).

El humo inhalado es tóxico a través de varios mecanismos.

1. Lesiona la capa endotelial facilitando el paso de LDH hacia el espacio subendotelial.

2. Tiene gran afinidad por la hemoglobina de forma irreversible con lo que se disminuye la capacidad de transporte de oxígeno.

3. La nicotina libera catecolaminas que aumenta la necesidad de oxígeno.

4. El humo oxida las lipoproteínas aterogénicas. Hipercolesterolemia y tabaco multiplican el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En los enfermos en hemodiálisis persiste el hábito tabáquico. En cuanto al riesgo un estudio sobre diabéticos en diálisis mostró que la supervivencia al año y 5 años era de 68 y 9%; en no diabéticos 80 y 37%. El infarto de miocardio ocurrió en 77% de diabéticos frente a 13% (9).

OBESIDAD

Las alteraciones en el metabolismo lipídico, la HTA y la diabetes mellitus están más frecuentemente presentes en las personas con sobrepeso, por lo que presentan un mayor riesgo de coronariopatía (10). El sobrepeso se correlaciona con la ingesta de calorías excesiva en relación al metabolismo basal y la actividad física. La obesidad no suele representar un problema serio en nuestra población si se entiende como la relación entre el peso y la talla. Pero si encontramos un mal estado nutricional al utilizar parámetros antropométricos como la circunferencia muscular del brazo. Entre el 20 y el 25% de los pacientes en hemodiálisis muestran parámetros de desnutrición (11).

DIABETES MELLITUS

La diabetes es causa cada vez más frecuente de IRC. Alrededor de un 15% de todos los enfermos que comienzan en un programa de diálisis cada año presentan esta enfermedad (2).

La resistencia a la insulina provoca una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, con lo que aumentan los TG. Hay una disminución del HDL colesterol. Hay más ácidos grasos libres recaptados por el hígado que produce VLDL. La hiperin-

Factores de riesgo cardiovascular en enfermos en hemodiálisis

sulinemia lleva a proliferación de células musculares vasculares. La HTA acompañante en gran cantidad de diabéticos supone un factor hemodinámico. Todo ello lleva la aterosclerosis (10).

Se calcula que el riesgo de padecer un infarto de miocardio en de 2 a 5 veces mayor en los enfermos diabéticos frente a la población general.

La muerte debida a enfermedad cardiovascular es mayor que en la población en hemodiálisis no diabética .

Se ha especulado con que un estado de malnutrición en los diabéticos podría ser el responsable.

HOMOCISTEINAHOMOCISTEÍNA

Las dietas bajas en ácido fólico y vitamina B₆ se han relacionado con un mayor riesgo de sufrir cardiopatía (12). Valores bajos se han relacionado también en diálisis con mayor riesgo (13). Incluso se ha visto que niveles séricos de vitamina B₆ bajos son un riesgo aún con niveles normales de homocisteína (14).

En hemodiálisis el 75% de los pacientes presentan hiperhomocisteinemia (15). Los niveles de folatos en sangre se correlacionan bien con niveles de homocisteína.

Las dosis habituales en USA son fólico 1 mg; B₆ 10 mg y B₁₂ 12 microgramos; usando dosis farmacológicas de 15, 100 y 1 mg/día, respectivamente se redujo significativamente el nivel de (15)

INFECCIÓN

Los factores de riesgo clásicos no logran explicar un 30% de todos los casos de coronariopatía (11).

Las clamidias son bacterias de crecimiento intracelular obligatorio. La endemia de la *Chlamydia pneumoniae* llega hasta el 80%. Se ha demostrado que en enfermos con infarto presentaban títulos altos de Ac anti clamidia. Se ha hallado *Chlamydia pneumoniae* en las placas, que siguen vivas y con capacidad de cultivarse. Las clamidias son infectivas para las células del endotelio, músculo liso y macrófagos. Hay estudios de intervención con antibióticos activos frente a *Chlamydia pneumoniae* como azitromicina que han conseguido una regresión de la tasa de reinfarto (11).

Helicobacter pylori también se ha visto mas en pacientes con IAM que en sanos, en particular la cepa CagA (16).

CMV: en receptores de trasplante cardiaco la infección por CMV se acompañó de aterosclerosis coronaria acelerada en comparación con los que no presentaron la infección. Y en enfermos con aterectomía coronaria se reestenosaron de forma significativa. Se han hallado antígenos de CMV en placas de arteriosclerosis. Otros estudios no han concluido lo mismo aunque fueron realizados sobre población con muy alta prevalencia de CMV y seleccionados (11).

En las sepsis por gram negativos la inducción de citoquinas actúa sobre la lipoproteinlipasa con lo que supone aumento de LDL y descenso de HDL. Se ha visto correlación entre IAM y ACVA con niveles de proteína C reactiva y aumento de fibrinógeno (11), fenómenos inflamatorios que ocurren en sepsis.

Se registran mas infartos en invierno. En un estudio fueron casi tres veces mas en enero que en julio (17).

Los pacientes en diálisis tienen un riesgo aumentado para las infecciones, de hecho es la segunda causa de muerte. Hay una respuesta inmunológica anormal además de depresión de los neutrófilos y función linfocitaria subóptima (18).

Situaciones como la desnutrición, sobrecarga de hierro aumentan el riesgo de desarrollar infecciones.

LIPOPROTEÍNA (a)

Los valores elevados de Lp (a) mediados genéticamente se consideran un factor de riesgo de aterosclerosis (10).

En los pacientes en hemodialisis la Lp (a) está elevada independientemente del control genético , y después del trasplantes los valores vuelven a la normalidad. Esto es así en pacientes que tienen un tipo de Lp (a) de alto peso molecular. Se especula que puede ser otro factor que explique la alta incidencia de aterosclerosis en los enfermos en hemodiálisis (19).

ALCOHOL

El consumo moderado de vino tinto, pero no de vino blanco, mosto o cerveza mejora los niveles de LDL, posiblemente por medio de sustancias reductoras. Los flavonoides parecen ser la clave (20).

FIBRINÓGENO

Niveles elevados de fibrinógeno (> 4 mg/dL) y de proteína C reactiva (>10 mg/dL) presentan mas riesgo de reinfarto (Schäfer)

Los pacientes en diálisis aún sin clínica de cardiopatía isquémica, tienen elevados los niveles de (13).

HIPERTROFIA VENTRICULAR

Es un factor de riesgo cardiovascular independiente (10). Se puede manifestar como hipertrofia concéntrica, hipertrofia septal asimétrica o como miocardiopatía dilatada. La anemia, déficit de carnitina, la fistula arteriovenosa de alto gasto, la sobrecarga de líquido, PTH se han visto relacionadas con el desarrollo de la miocardiopatía dilatada (5).

Las variaciones en los hallazgos entre HV concéntrica o HV asimétrica posiblemente guarden relación con la causa de la HVI. Así si es la HTA se trata de HV concéntrica, en pacientes en hemodiálisis normotensos predomina la simétrica (3). La supervivencia a los 2 años en caso de HVI severa (53%) es sensiblemente inferior que en caso de HVI leve (85%) o sin HVI (97%) (5). Es posible la regresión de la hipertrofia con tratamiento eficaz.

OTROS

FACTOR VII

La activación del factor VII se ha relacionado con daño endotelial y puesta en marcha del mecanismo patogénico de la

placa de atheroma. En enfermos en insuficiencia renal los niveles de factor VIIa se elevan de forma paralela a la creatinina. Los valores son aún mas altos en hemodialisis. Se ve así mismo un aumento del marcador de lesión endotelial trombomodulina (21)

DEPRESIÓN

La depresión mayor se acompaña de un riesgo de 4 veces de presentar cardiopatía isquémica en pacientes que 13 años antes estaban sanos (22).

Hay mayor riesgo de infarto en personas cuyas parejas habían fallecido pocos meses antes (12).

La depresión está considerada como el problema psicológico mas relevante de los enfermos en hemodiálisis y se ha asociado a un aumento de la mortalidad (23). Sin embargo muchos síntomas urémicos se pueden confundir con los síntomas de un cuadro depresivo según la DSM III, con lo que el papel real que representa no se conoce con exactitud (23, 24)

PATOLOGÍA PREEXISTENTE

La existencia de problemas cardiacos preexistentes ensombrecen el pronóstico. En Ecocardiografía hecha en el momento del comienzo del tratamiento se encontró patologia cardia en el 72% de los pacientes (5)

Un 25% de los pacientes que entran en diálisis presentan patologia coronaria.

CONTESTACIONES A LAS CUESTIONES

1. Son los mismos factores de riesgo?

Los factores de riesgo tradicionales son malos predictores de un futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular. Así y todo los enfermos en HD presentan HTA, niveles elevados de triglicéridos y VLDL, descenso de HDL, hipertrofia ventricular izquierda,

En nuestra población están sensiblemente mas elevados los niveles de homocisteína, fibrinógeno y Lp (a).

2. Existe un incremento del riesgo por el propio tratamiento sustitutivo?

En los enfermos en diálisis están elevados los niveles de Lp (a) que se corrige con el trasplante.

Está aumentada la oxidación de las lipoproteínas.

Hay factores que dependen de la situación de hemodiálisis que contribuyen a la HVI y a la miocardiopatía dilatada como La anemia, el déficit de carnitina, la fistula arteriovenosa, la sobrecarga de líquido, el hiperparatiroidismo (25).

La situación de malnutrición supone un aumento de riesgo cardiovascular, posiblemente facilitado por restricciones dietéticas. El paciente debe ingresar en diálisis con buen estado nutricional, no se debe posponer el ingreso prolongando una dieta hipoproteica, si hay signos de malnutrición.

Un mal control hidroelectrolítico y ácido-base con curvas en U de la mortalidad, así como un mal control de metabolismo fosfo-cálcico, son factores asociados al tratamiento.

3. ¿Se pueden modificar los factores de riesgo en nuestros pacientes?

A mayor dosis de diálisis disminuye el número de enfermos con HTA, incluso con KT/V por encima de 1.3 sigue observandose ese hecho si se aumenta la dosis (3).

La dosis de diálisis debe aumentarse en caso de comorbilidad.

Una disminución moderada del potasio puede contribuir a evitar HTA de rebote.

Adecuado control del hiperparatiroidismo, y del metabolismo del calcio (HTA, cardiopatía dilatada, hiperlipemia).

Dosis farmacológicas de vitamina B y ácido fólico (homocisteína).

Adecuado control de la anemia. (HVI, cardiopatía dilatada).

El uso de heparina de bajo peso molecular se ha visto acompañado de un mejor perfil lipídico con descenso de colesterol, TG y apoproteína B ().

Adecuado estado nutricional.

Atención a la situación psicológica de los pacientes.

BÚSQUEDA DE PACIENTES CON CORONARIOPATÍA

Se debe hacer scrining en pacientes con fallo cardiaco, con coronariopatía sintomática y pacientes pretrasplante (5, 27) . El ecocardiograma es muy util pero depende de la volemia; una prueba de esfuerzo es menos sensible y específica que en la población general por una menor tolerancia al ejercicio; gammagrafía de talio con dipiridamol. La ecocardiografía de stres con dobutamina intravenosa es mas sensible que otros test, aunque depende de la experiencia del cardiólogo. Los pacientes sintomáticos o con test de scrining positivo deberían realizar una coronariografía. El tratamiento en caso de ser necesario debería valorarse la angioplastia percutanea frente a la realización de un By-pass. Pero la angioplastia presenta un mayor índice de complicaciones agudas y crónicas, como la reestenosis en un alto porcentaje de casos con recurrencia de angina (5, 28).

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de síntesis. *Nefrología* 1996 (XVI), supl 4, 3-24.
2. Barrio V, Orte L, Tejedor A. Registro Nacional de diálisis y trasplante de la sociedad Española de Nefrología. Informe 1992. Comité de Registro de la SEN. *Nefrología* 1995; (XV) 3; 233-244
3. Mazzuchi N, Carbonel ME, Fernández Cean JM. Mortalidad, morbilidad y factores de riesgo en los pacientes en diálisis. En: Llach F, Valderrabano F (eds). *Insuficiencia renal crónica: diálisis y trasplante renal*. 20 ed. Madrid. Ediciones Norma, 1997. P 1355-1396.
4. Schäffer JR. *Cardiología preventiva. Profilaxis de la enfermedad coronaria*. Barcelona: J & C Ediciones Médicas SL 1998. 3-11
5. Hernández Marrero D, Sellarés VL. Hipertensión Arterial, dislipemia, complicaciones cardiovasculares. EN: Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayús JC (eds). *Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal*. Tres Cantos: Harcourt Brace de España SA 1998. P 623-650.
6. McEneny J, Loungrey CM, McNamee PT, Trimble ER, Young YS. Susceptibility of VLDL to oxidation in patients on regular hemodialysis. *Atherosclerosis* 1997; 129 (2); 215-220.
7. Ritz E. Why are lipids not predictive of cardiovascular death in the dialysis patient? *Miner Electrolyte Metab*. 1996. 22(1-3). P 9-12.
8. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroque HJ. Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis*. 1995. 26. P 321-326.

Factores de riesgo cardiovascular en enfermos en hemodiálisis

9. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care*. 1996. 19 (6). P 625-628.
10. Schäffer JR. Cardiología preventiva. Profilaxis de la enfermedad coronaria. Barcelona: J & C Ediciones Médicas SL 1998.33-72
11. Pérez García R. Nutrición y Hemodiálisis. En: Ortiz A, González Parra E, Rodeles M, Fanlo B (eds). Barcelona: Gráficas del Llobregat 1996. P 75-87.
12. Schäffer JR. Cardiología preventiva. Profilaxis de la enfermedad coronaria. Barcelona: J & C Ediciones Médicas SL 1998. 73-88
13. Bostom AG, Semin D, Lapane KL, Sutherkland P, Nadeau MR, Wilson PW, Yoburn D, Bausserman L, Tofler G, Jacques PF, Selhud J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Arteriosclerosis*. 1996. 125. P 91-101.
14. Bostom AG, Semin D, Lapane KL, Nadeau MR, Sutherkland P, Chag J, Rozen R, Yoburn D, Jacques PF, Selhud J, Rosenberg IH. Folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Arteriosclerosis*. 1996. 123. P 193-202.
15. Bostom AG, Semin D, Lapane KL, Hume AL, Yoburn D, Nadeau MR, Bendich A, Selhud J, Rosenberg IH. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney INT*. 1996. 49. P 147-152.
16. Association of virulent *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease Pasceri, V.; Cammarota, G.; Patti, G.; Cuoco, L.; Gasbarrini, A.; Grillo, R.L.; Fedeli, G.; Gasbarrini, G.; Maseri, A. Association of virulent *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Circulation*. 1998. 97: 1675-1679
17. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998. 31 (6). P 1226-1233
18. Ayus J. Complicaciones infecciosas. EN: Sellarés VL, Torres Ramírez A, Hernández Marrero D, Ayús JC (eds). Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Tres Cantos: Harcourt Brace de España SA 1998. P 651-657.
19. Kronenberg F, Uterman G, Dieplinger H. Lipoprotein (a) in renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996 27. P 1-25.
20. Miyagi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am J Cardiol*. 1997. 80 (12) p 1627-1631.
21. Kario K, Matsuo T, Matsuo M, Koide M, Yamada T, Nakamura S, Sakata T, Kato H, Miyata T. Marked increase of activated factor VII in uremic patients. *Thromb Haemost*. 1995. (5) p 763-767.
22. Glassman, A.H.; Shapiro, P.A. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psych*. 1998. 155 (1). P 4-11
23. Kimmel PL, Weihs K, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol*. 1993. 4(1):12-27
24. Craven JL, Rodin GM, Johnson L, Kennedy SH. The diagnosis of major depression in renal dialysis patients. *Psychosom Med*. 1987. 49(5):482-92.
25. Kooman JP, Leunissen KM. Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten*. 1993. 5. P 791-797.
26. Elisaf MS, Germanos NP, Bairakari HT, Pappas MB, Koulouridis EI, Sianopoulos KC. Effects of conventional vs. Low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1997. 2. P 153-157.
27. Murphy SW, Parfrey PS. Screening for cardiovascular disease in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996. 6. P 532-540.
28. Lemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996. 10. P 2044-2054.