

*Originalni članci/
Original articles*

ULOGA HOLESTEROLA U MALIM, GUSTIM
LDL ČESTICAMA U PROGRESIJI HRONIČNE
BUBREŽNE BOLESTI

THE ROLE OF SMALL, DENSE LDL
CHOLESTEROL IN PROGRESSION OF
CHRONIC KIDNEY DISEASE

Aleksandra Zeljković¹, Nataša Bogavac-Stanojević¹,
Sanja Simić-Ogrizović^{2,3}, Jelena Vekić¹, Vesna
Spasojević-Kalimanovska¹, Milica Kravljajača³, Milan
Stošović³, Jasna Savić¹, Tamara Gojković¹, Aleksandra
Stefanović¹, Milica Miljković¹, Jelena Kotur-Stevuljević¹,
Zorana Jelić-Ivanović¹

Correspondence to:

Dr Nataša Bogavac Stanojević,
vanredni profesor
Katedra za medicinsku biohemiju,
Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski
fakultet,
POB 146, 11000 Beograd, Srbija
Tel: +381 11 3951279
Mob: +381 69 3343100
Fax: + 381 11 3972840
E-mail:
natasa.bogavac@pharmacy.bg.ac.rs

¹ Katedra za medicinsku biohemiju, Univerzitet u Beogradu -
Farmaceutski fakultet, Beograd, ² Katedra za internu medicinu,
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Beograd, ³ Institut za
Urologiju i nefrologiju, Nefrološka klinika, Klinički centar Srbije,
Beograd

Ključne reči

Holesterol; apolipoprotein B; male, guste
čestice lipoproteina niske gustine;
hronična bubrežna insuficijencija; predi-
jaliza; hemodijaliza.

Key words

Cholesterol; apolipoprotein B; small,
dense low-density lipoprotein; chronic
kidney disease; pre-dialysis; hemodialy-
sis.

Sažetak

Dislipidemija je uobičajen metabolički poremećaj u hroničnoj bubrežnoj bolesti (HBB) i u velikoj meri je odgovorna za nastanak kasnijih kardiovaskularnih komplikacija kod ovih pacijenata. Uočeno je da karakteristike dislipidemije variraju u zavisnosti od stadijuma HBB. U ovom radu ispitivali smo koncentracije holesterola i apolipoproteina B u malim, gustim česticama lipoproteina niske gustine (sdLDL-h i sdLDL-apoB) u predijaliznom (PD) i hemodijaliznom (HD) stadijumu HBB, kao i njihov nezavisni potencijal u predviđanju progresije HBB.

U studiji je učestvovalo 38 PD i 41 HD pacijent. Koncentracije sdLDL-h i sdLDL-apoB određene su nakon selektivne precipitacije sa heparinom i Mg-solima, a koncentracije ostalih biohemijskih parametara rutinskim metodama.

Koncentracije sdLDL-h i sdLDL-apoB bile su značajno više kod PD u odnosu na HD pacijente ($P<0,001$). SdLDL-h ($OR=0,122$; $P<0,001$) i sdLDL-apoB ($OR=0,109$; $P<0,001$) identifikovani su kao značajni prediktori progresije bolesti od PD do HD stadijuma, a nezavisan prediktivni potencijal zadržali su i u prisustvu drugih lipidnih i nelipidnih faktora rizika, osim uree.

Određivanje sdLDL-h i sdLDL-apoB kod pacijenata u različitim stadijumima HBB može biti korisno u smislu predviđanja rizika za nastanak aterosklerotskih promena, kao i predviđanja progresije same HBB.

UVOD

Hronična bubrežna bolest (HBB) karakteriše se brojnim metaboličkim poremećajima u koje spada i dislipidemija ⁽¹⁾. Promene u koncentraciji serumskih lipida u velikoj meri doprinose razvoju ateroskleroze i posledičnih kardiovaskularnih komplikacija, koje su među glavnim uzrocima smrti kod pacijenata sa HBB ⁽²⁾. Prethodna istraživanja su pokazala da se karakteristike dislipidemije menjaju u zavisnosti od

stadijuma HBB ^(1,3), što može imati važne implikacije u prevenciji nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Poznavanje karakteristika lipoproteinskog profila kod pacijenata sa HBB je od velikog značaja, zato što pojedine subfrakcije lipoproteina imaju veći proaterogeni potencijal od drugih. U tom smislu, najznačajnija je detekcija i određivanje malih, gustih (eng. small, dense) čestica lipoproteina niske gustine (sdLDL) za koje se smatra da u najvećoj meri doprinose inicijaciji i progresiji procesa ateroskleroze ^(4,5).

Obzirom na kompleksnu interakciju između HBB i dislipidemije (1,6), pojedine LDL subfrakcije mogle bi imati značajnu ulogu u napredovanju HBB ka terminalnom stadijumu.

Metode za određivanje subfrakcija lipoproteina su veoma zametne i zahtevaju specifičnu laboratorijsku opremu, što ograničava njihovu primenu u rutinskim biohemijskim laboratorijama. Međutim, u novije vreme Hirano i saradnici (7, 8) predložili su brzu i jednostavnu metodu za određivanje koncentracije holesterola i apolipoproteina B (apoB) u sdLDL česticama (sdLDL-h i sdLDL-apoB). Primenom ovog postupka mogli bi se u velikoj meri prevazići problemi prilikom ispitivanja malih, gustih LDL čestica, što bi moglo omogućiti određivanje ovih parametara u rutinskoj praksi.

Cilj ovog rada je: a) ispitivanje razlike u raspodeli i sadržaju sdLDL-h i sdLDL-apoB kod pacijenata u različitim stadijumima HBB, b) ispitivanje povezanosti sdLDL-h i sdLDL-apoB sa drugim tradicionalnim lipidnim i nelipidnim faktorima rizika za nastanak ateroskleroze i bubrežnih bolesti, c) analiziranje potencijalnog nezavisnog doprinosa sdLDL-h i sdLDL-apoB u progresiji HBB, od blažih formi do hemodijaliznog (HD) stadijuma.

MATERIJAL I METODE

U istraživanju je učestvovalo 79 pacijenata Klinike za nefrologiju Kliničkog centra Srbije. Ispitanici su klasifikovani u dve grupe na osnovu stadijuma HBB. Pacijenti u stadijumima 2-4 HBB svrstani su u predijaliznu (PD) grupu, dok su se u HD grupi nalazili pacijenti tretirani hemodijalizom na poliamidnim ili polisulfonskim membranama tri puta nedeljno. Kao rezultat ove klasifikacije u PD grupi se nalazilo 38, a u HD 41 ispitanik. Svi učesnici u studiji potpisali su informisani pristanak pre uključenja. Studija je sprovedena uz poštovanje etičkih principa opisanih u Helsinškoj deklaraciji. Celokupno istraživanje odobrio je lokalni institucionalni Etički komitet (N° 3672/4, 2012).

Osnovni antropometrijski podaci i druge značajne informacije o prethodnim bolestima, porodičnoj anamnezi i životnim navikama pacijenata dobijeni su u toku standardizovanog intervjua. Merenje endotelne disfunkcije (ED) izvršeno je po metodi koju su opisali Celermajer i saradnici (9). Određivanje zadebljanja intime medije (IM) karotidnih arterija vršeno je ultrasonografski.

Uzorci krvi za biohemijske analize uzeti su nakon noćnog gladovanja u epruvete za izdvajanje seruma i EDTA plazme. Serumski kreatinin i urea određeni su rutinskim biohemijskim metodama. Koncentracije visoko osetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP) i apoB određene su imunoturbidimetrijski. Koncentracije ukupnog holesterola (UH) i triglicerida (TG) određene su rutinskim enzimskim metodama. LDL-holesterol (LDL-h) određen je direktnim homogenim postupkom, a koncentracija holesterola sadržanog u lipoproteinima visoke gustine (HDL-h) enzimskom metodom nakon precipitacije. Koncentracije sdLDL-h i sdLDL-apoB određene su po prethodno opisanom postupku (10) nakon precipitacije sa heparin-Na i MgCl₂. Ukratko, uzorak seruma se mešao sa precipitirajućim reagensom u odnosu 1:1, inkubirao 10 minuta na 37°C, zatim na ledu 15

minuta, a nakon toga centrifugirao na 15,000 rpm 15 minuta na 4°C. U supernatantu se određivala koncentracija LDL-h i apoB, a dobijene vrednosti predstavljale su koncentracije sdLDL-h i sdLDL-apoB. Udeo holesterola u malim, gustim LDL česticama (sdLDL-h, %) računao se kao odnos sdLDL-h/LDL-h *100, a analogno se izračunao i udeo apoB u malim, gustim LDL česticama (sdLDL-apoB, %).

Dobijeni podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija za promenljive sa normalnom raspodelom; odnosno kao geometrijske srednje vrednosti i intervali pouzdanosti za promenljive čija raspodela ne odgovara normalnoj, a koje su log-transformisane pre analize. Podaci su analizirani Student t-testom, primenom Pearson-ove korelacione analize i logističke regresione analize. P vrednosti manje od 0,05 smatrane su značajnim. Statistička analiza vršena je upotrebom programa Window SPSS, verzija 21.

REZULTATI

Osnovne antropometrijske i laboratorijske karakteristike učesnika u studiji su prikazane u tabeli 1. Pacijenti u PD i HD stadijumu bolesti nisu se međusobno razlikovali po uzrastu, polu, indeksu telesne mase (ITM), kao ni po ranim markerima aterosklerotskih promena. Očekivano, serumska koncentracija kreatinina bila je značajno viša kod HD pacijenata, dok su više koncentracije uree uočene u PD grupi. Koncentracije albumina i hsCRP nisu se razlikovale između posmatranih grupa. Kada su u pitanju serumski lipidni parametri, uočeno je da PD pacijenti imaju značajno više koncentracije UH i HDL-h u odnosu na ispitanike u HD grupi. Ostali lipidni parametri nisu se značajno razlikovali između ispitivanih grupa.

Tabela 1. Antropometrijske karakteristike i osnovni biohemijski parametri kod pacijenata podeljenih prema stepenu HBB

	HD pacijenti	PD pacijenti	P
Veličina uzorka	41	38	
Pol (m/ž), n	25/16	22/16	0,822
Starost, godine	54,6 ± 13,37	56,6 ± 15,42	0,527
ITM, kg/m ²	22,6 ± 3,73	24,4 ± 4,21	0,060
ED, %	6,4 ± 5,31	8,2 ± 5,31	0,192
Zadebljanje IM karotidnih arterija, mm	0,6 ± 0,07	0,6 ± 0,12	0,109
Kreatinin, imol/L	959,3 ± 186,08	441,1 ± 198,24	<0,001
Urea, mmol/L	20,6 ± 3,76	24,0 ± 9,23	<0,05
Albumin, g/L	39,5 ± 2,59	37,4 ± 6,85	0,080
hsCRP, mg/L [§]	2,3 (1,52-3,57)	2,4 (1,71-3,41)	0,895
UH, mmol/L	4,6 ± 1,12	5,5 ± 1,28	<0,01
TG, mmol/L [§]	1,8 (1,41-2,21)	1,6 (1,31-1,99)	0,567
LDL-h, mmol/L	2,8 ± 0,87	2,9 ± 1,09	0,621
HDL-h, mmol/L	0,9 ± 0,30	1,2 ± 0,28	<0,01
apoB, g/L	0,9 ± 0,21	0,9 ± 0,17	0,550

Kontinuirane promenljive su prikazane kao aritmetičke srednje vrednosti ± standardne devijacije i analizirani Student t-testom. Kategorički podaci su prikazani kao apsolutne frekvence i upoređeni Chi-square testom;

[§] - Podaci su predstavljani kao geometrijske srednje vrednosti (intervali pouzdanosti) i log-transformisani su pre analize;

Koncentracije i relativni udeli holesterola i apoB u malim, gustim LDL česticama prikazani su u tabeli 2. Kao što se može primetiti, PD pacijenti su imali nepovoljniji lipidni profil određen na ovaj način. Svi ispitivani parametri imali su značajno više vrednosti u PD grupi, u odnosu na HD pacijente (tabela 2).

Tabela 2. Holesterol i apoB u sdLDL česticama kod HD i PD pacijenata

	HD pacijenti	PD pacijenti	P
sdLDL-h, mmol/L	0,8 ± 0,65	2,0 ± 0,85	<0,001
Udeo sdLDL-h, %	33,0 ± 31,95	52,0 ± 13,6	<0,05
sdLDL-apoB, g/L	0,3 ± 0,11	0,6 ± 0,13	<0,001
Udeo sdLDL-apoB, %	32,3 ± 10,89	67,8 ± 9,29	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetičke srednje vrednosti ± standardne devijacije i analizirani Student t-testom

U nastavku smo ispitivali korelacije sdLDL-h i sdLDL-apoB sa lipidnim i nelipidnim markerima koji doprinose nastanku HBB, ali i razvoju ateroskleroze. Rezultati su prikazani u tabeli 3. U grupi HD pacijenata uočili smo pozitivnu korelaciju između koncentracije sdLDL-apoB s jedne strane i koncentracije UH i TG s druge. U istoj grupi, koncentracije HDL-h i hsCRP negativno su korelirale sa koncentracijom sdLDL-apoB. Što se tiče PD pacijenata, u ovoj grupi uočene su značajne pozitivne korelacije sdLDL-h i sdLDL-apoB sa koncentracijama UH i LDL-h. S druge strane, ispitivane karakteristike malih, gustih LDL čestica nisu bile u značajnoj korelaciji sa starošću ispitanika, ITM, kao ni sa ranim pokazateljima subkliničke ateroskleroze ni u jednoj od posmatranih grupa, osim kada je u pitanju značajna pozitivna korelacija sdLDL-apoB i zadebljanja IM karotidnih arterija uočena u PD grupi (tabela 3).

Tabela 3. Korelacije sdLDL-h i sdLDL-apoB sa tradicionalnim

Parametar	HD grupa		PD grupa	
	sdLDL-h, mmol/L	sdLDL-apoB, g/L	sdLDL-h, mmol/L	sdLDL-apoB, g/L
Starost, godine	-0,001	0,055	-0,045	-0,124
ITM, kg/m ²	0,023	0,148	-0,089	0,019
UH, mmol/L	0,235	0,403***	0,574***	0,620***
LDL-h, mmol/L	0,066	0,200	0,851**	0,632*
HDL-h, mmol/L	-0,062	-0,352**	0,282	0,093
TG, mmol/L	0,296	0,618***	-0,203	0,198
hsCRP, mg/L	-0,011	-0,248*	-0,142	0,004
ED, %	0,115	0,092	0,041	0,085
Zadebljanje IM karotidnih arterija, mm	0,037	0,292**	0,040	-0,020

faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti u HD i PD grupi
U tabeli su prikazane vrednosti Pearson-ovog koeficijenta korelacije R.
*p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Konačno, korišćenjem logističke regresione analize ispitivali smo mogući nezavisni doprinos sdLDL-h i sdLDL-apoB povećanju rizika za progresiju HBB ka HD stadijumu.

Kao zavisna promenljiva korišćena je varijabla u kojoj su PD ispitanici kodirani 0, a HD ispitanici kodirani 1. Pojedinačni OR za sdLDL-h iznosio je 0,122 (95% interval pouzdanosti: 0,051-0,295; P<0,001), a za sdLDL-apoB 0,109 (95% interval pouzdanosti: 0,039-0,306; P<0,001). Dalja provera dobijenih rezultata vršena je upotrebom multivarijantne logističke regresione analize. Rezultati su prikazani u tabeli 4. Prvi model u ovoj analizi uključivao je pol, starost ispitanika, ITM, te druge tradicionalne lipidne markere (UH, TG, LDL-h, HDL-h). Rezultati dobijeni korišćenjem forward stepwise metoda pokazali su da sdLDL-h i sdLDL-apoB nezavisno doprinose riziku za progresiju HBB. Interesantno je da i nakon uključivanja markera funkcije bubrega, kao što je koncentracija albumina u serumu, u prethodno opisan model, koncentracija sdLDL-h i sdLDL-apoB i dalje ostaju značajni nezavisni faktori rizika za progresiju bolesti. Konačno, nakon uključivanja koncentracije uree u prethodni model, svi pojedinačno ispitivani parametri prestaju da budu statistički značajno udruženi sa povećanjem rizika za napredovanje HBB ka terminalnom stadijumu (tabela 4).

Tabela 4. sdLDL-h i sdLDL-apoB kao nezavisni faktori rizika za progresiju HBB

	Prediktor	OR (95% interval pouzdanosti)	P
Model 1	sdLDL-h, mmol/L	0,071 (0,010-0,514)	<0,01
	sdLDL-apoB, g/L	0,010 (0,001-0,623)	<0,05
Model 1+ albumin	sdLDL-h, mmol/L	0,165 (0,034-0,808)	<0,05
	sdLDL-apoB, g/L	0,108 (0,017-0,697)	<0,05
Model 1 + albumin + urea	sdLDL-h, mmol/L	0,001 (0,000-0,000)	0,994
	sdLDL-apoB, g/L	0,001 (0,000-0,000)	0,989

Promenljive uključene u model 1: pol (0-žene, 1-muškarci), godine starosti, ITM, UH, TG, LDL-h, HDL-h.

DISKUSIJA

U ovoj studiji ispitivali smo razlike u lipidnom profilu između pacijenata u PD i HD stadijumu HBB. Naši rezultati pokazali su da PD pacijenti imaju nepovoljniji lipidni profil u odnosu na HD, što se moglo videti i prilikom određivanja rutinskih lipidnih parametara (tabela 1), ali još više prilikom analize koncentracije sdLDL-h i sdLDL-apoB (tabela 2). Iako se PD i HD pacijenti nisu razlikovali po polu, starosti, ITM, ali ni po izmerenim vrednostima ranih markera ateroskleroze, pacijenti u HD grupi imali su značajno niže koncentracije UH (tabela 1), kao i značajno manji sadržaj holesterola i apoB u sdLDL česticama (tabela 2). Brojne prethodne studije takođe su pokazale da lipidni profil pacijenata na HD odstupa od onog koji se uobičajeno javlja u stanjima sa povišenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (11-13). Ovakvi paradoksalni rezultati uočeni u HD grupi najverovatnije nastaju kao rezultat produžene malnutricije kojoj su izloženi pacijenti sa HBB, pogotovo u stadijumu HD (14). Međutim, bez obzira

na nešto povoljniji lipidni profil, napredovanje aterosklerotskog procesa prikazano preko zadebljanja IM karotidnih arterija i ED nije se razlikovalo između HD i PD pacijenata. Promene u lipidnom profilu kod pacijenata na HD ne ilustruju u potpunosti stepen izloženosti povećanom riziku za nastanak ateroskleroze. Ovakvi rezultati u skladu su sa nalazima prethodnih studija da koncentracija LDL-h, kao tipičnog lipidnog proaterogenog markera, nije povišena kod HD pacijenata, najverovatnije usled smanjenog katabolizma njegovih metaboličkih prekursora⁽⁵⁾. Međutim, važno je napomenuti da je upravo u HD grupi nađena značajna korelacija između sdLDL-apoB i zadebljanja IM karotidnih arterija (tabela 3), što ukazuje da poremećaji metabolizma lipoproteina, iako ne moraju biti očigledni u ovoj fazi bolesti, svakako doprinose progresiji ateroskleroze i pogoršanju dugoročne prognoze kod ovih pacijenata. S druge strane, evidentno povećanje sdLDL-h i sdLDL-apoB kod PD pacijenata upućuju na moguću dobit od terapijske intervencije u ovoj fazi razvoja HBB kako bi se smanjio rizik za nastanak kasnijih kardiovaskularnih komplikacija. Činjenica da razlike između HD i PD pacijenata nisu bile evidentne nakon merenja koncentracije LDL-h, već tek nakon određivanja sdLDL-h i sdLDL-apoB ukazuje na značaj ovakvih analiza kod pacijenata u različitim stadijumima HBB, a u cilju bolje procene ukupnog kardiovaskularnog rizika.

Drugi važan aspekt dislipidemije u HBB ogleda se u tome da je primećeno da sama dislipidemija može indukovati renalna oštećenja koja dovode do progresije bolesti⁽¹⁵⁾. Napredovanje bolesti uslovljava dalje poremećaje metabolizma lipida koji sa svoje strane pogoršavaju renalnu funkciju, čime se formira zatvoreni krug koji vodi do terminalnog stadijuma bubrežne bolesti. U tom smislu, bilo je značajno proveriti eventualni nezavisan doprinos sdLDL-h i sdLDL-apoB u progresiji HBB ka stadijumu HD. Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je postojanje značajnog prediktivnog potencijala ovih lipidnih markera, a dalja provera njihovog nezavisnog uticaja na progresiju bolesti rađena je uzimajući u obzir nelipidne i lipidne para-

metre za koje je poznato da se mogu dovesti u vezu sa napredovanjem i HBB i ateroskleroze. Rezultati su pokazali da sdLDL-h i sdLDL-apoB zadržavaju nezavisni uticaj na progresiju HBB i u prisustvu drugih lipidnih i nelipidnih parametara, kao i u prisustvu albumina, ali se njihov nezavisni efekat gubi kad se u model uključi i urea kao tipičan marker bubrežne funkcije (tabela 4). Ovakvi rezultati pokazuju da određivanje sdLDL-h i sdLDL-apoB može imati prednost u odnosu na druge lipidne parametre u praćenju i predviđanju toka HBB, mada njihov značaj svakako ne prevazilazi značaj markera bubrežne funkcije. U prethodnim istraživanjima pokazali smo značaj određivanja subfrakcija LDL kod pacijenata u terminalnom stadijumu HBB⁽¹⁶⁾, kao i nakon transplantacije bubrega⁽¹⁷⁾, a ovo istraživanje pokazalo je da primena relativno jednostavne analitičke procedure može obezbediti informacije značajne za preduzimanje preventivnih mera u cilju poboljšanja stanja pacijenta i sprečavanja nastanka eventualnih komplikacija.

ZAKLJUČAK

Određivanje sdLDL-h i sdLDL-apoB u različitim stadijumima HBB može doneti višestruku korist, pogotovo u PD stadijumu kada se na osnovu vrednosti ovih parametara mogu poduzimati mere prevencije razvoja ateroskleroze. Jednostavna i rutinski dostupna metoda za određivanje ovih biomarkera, te korist od poznavanja njihovih koncentracija, svakako govore u prilog potrebe za uključivanjem ovakvih analiza u rutinski monitoring pacijenata sa HBB.

ZAHVALNICA

Izvođenje ove studije podržalo je Ministarstvo za prosvetu i nauku Republike Srbije (Broj projekta 175035).

Abstract

Dyslipidemia is a common metabolic disorder in chronic kidney disease (CKD) and is largely responsible for development of cardiovascular complications in these patients. It has been noticed that characteristics of lipid disorders vary according to the degree of renal failure. In this study, we investigated concentrations of cholesterol and apolipoprotein B in small, dense low-density lipoproteins (sdLDL-C and sdLDL-apoB) in pre-dialysis (PD) and hemodialysis (HD) stage of CKD. In addition, we explored independent contribution of sdLDL-C and sdLDL-apoB to progression of CKD.

We recruited 38 PD and 41 HD patients in this study. Concentrations of sdLDL-C and sdLDL-apoB were determined by heparin–magnesium precipitation method. Other biochemical parameters were measured by routine laboratory methods.

Concentrations of sdLDL-C and sdLDL-apoB were significantly higher in PD than in HD patients ($P < 0,001$). SdLDL-C ($OR = 0,122$; $P < 0,001$) and sdLDL-apoB ($OR = 0,109$; $P < 0,001$) were identified as predictors of progression of CKD towards HD stage. Both of examined parameters were independently associated with the disease progression after adjustment for other lipid and non-lipid risk markers, with an exception for adjustment for urea concentration.

Assessment of sdLDL-C and sdLDL-apoB in different stages of CKD could be beneficial in term of prediction of risk for cardiovascular disease development and prediction of progression of CKD itself.

LITERATURA

- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262-72.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
- Prichard SS. Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S315-20.
- Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4525-32.
- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origin and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-79.
- Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011;31:189-96.
- Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small dense LDL. *J Lipid Res* 2003;44:2193-201.
- Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:558-63.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Memon L, Spasic S. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size. *Atherosclerosis* 2009;207:496-501.
- Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J* 2001;47:74-81.
- Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-93.
- Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:293-303.
- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28-31.
- Abrass CK. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004;24:46-53.
- Vekic J, Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic Kalimanovska V, Simic-Ogrizovic S, et al. Cox proportional hazard model analysis of survival in end-stage renal disease patients with small-sized high-density lipoprotein particles. *Clin Biochem* 2011;44:635-41.
- Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Peco-Antic A, Kostic M, et al. Characteristics of low-density and high-density lipoprotein subclasses in pediatric renal transplant recipients. *Transpl Int* 2011;24:1094-102.