



Editorial

Más allá de los parámetros lipídicos tradicionales en la enfermedad renal crónica

Beyond the traditional lipid parameters in chronic kidney disease

Marcelino Bermúdez-López^{a,*}, Àngels Betriu^a, Jose M. Valdivielso^a, Teresa Bretones del Pino^b, David Arroyo^{a,1} y Elvira Fernández^{a,1}

^a Grupo de Investigación Translacional Vascular y Renal, Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

^b Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

La morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) continúa siendo inaceptablemente elevada tal como evidencian los grandes estudios epidemiológicos y los registros de pacientes renales de las comunidades autónomas y a nivel internacional¹.

Tanto los agentes etiológicos como las manifestaciones clínicas tienen aspectos diferenciales con la población general. Presentan ateromatosis acelerada y eventos isquémicos desde estadios precoces de ERC, sin embargo, al contrario de lo que ocurre en la población general, las alteraciones lipídicas donde su papel está muy definido han sido objeto de controversias.

En primer lugar, el panel lipídico de los pacientes con ERC presenta un perfil diferente al de la dislipidemia de la población general, y varía según la severidad de la disfunción renal. Se caracteriza por hipertrigliceridemia, niveles variables de colesterol-LDL y niveles bajos de colesterol-HDL. En las fases iniciales aún encontramos niveles elevados de colesterol-LDL, pero en estadios más avanzados este parámetro se normaliza o incluso se reduce². El Observatorio Nacional de Aterosclerosis en Nefrología (proyecto NEFRONA^{3,4}) observó un descenso progresivo en los niveles de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y colesterol-no HDL proporcional al estadio de la enfermedad renal (fig. 1).

En segundo lugar, los pacientes renales tienen una carga global de ateromatosis mucho mayor al de la población

general, y que aumenta cuanto más severa es la disfunción renal⁵. Además, presentan una progresión más rápida de la ateroesclerosis, especialmente en ERC más avanzada⁶. La ateromatosis no es solo un predictor de eventos vasculares, es una enfermedad vascular en sí misma, y como ha remarcado recientemente la Sociedad Europea de Aterosclerosis, el colesterol-LDL es un factor *causal* de la misma. De hecho, es un factor *necesario* para la cadena de eventos que llevan a la formación de la placa de ateroma, cuyo crecimiento o rotura son el desencadenante final del evento vascular en sí mismo⁶.

En tercer lugar, los estudios sobre intervenciones terapéuticas acrecentaron la polémica. Las estatinas, fármacos hipolipemiantes de incontestable efectividad en población general, aparecieron como menos útiles en pacientes con ERC. Los famosos estudios 4D⁷ y AURORA⁸ no consiguieron demostrar la eficacia de las estatinas en pacientes en diálisis. El estudio SHARP reforzó esta idea, aunque demostró que en pacientes con ERC sin diálisis las estatinas sí reducían el riesgo vascular, aunque con menor intensidad a mayor disfunción renal⁹. Es importante tener en cuenta a la hora de interpretar estos resultados que los mencionados estudios tienen una serie de circunstancias específicas y limitaciones. Sin embargo, sus datos y las conclusiones extraídas se han repetido hasta la saciedad, y se han fortalecido por la publicación de múltiples metaanálisis en el mismo sentido¹⁰⁻¹³.

Hay que añadir además el debate generado por las últimas guías americanas de riesgo vascular, que fueron además secundadas por la guía KDIGO de 2013 sobre manejo de la dislipidemia en la ERC. En ambos consensos, se promulgaba un cambio paradigmático en el manejo de los trastornos lipídicos y la prevención de eventos vasculares, abogando por elegir

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbermudez@irbllleida.cat
(M. Bermúdez-López).

¹ Senior co-authorship: David Arroyo, MD. PhD,
Elvira Fernández, MD. PhD.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.008>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

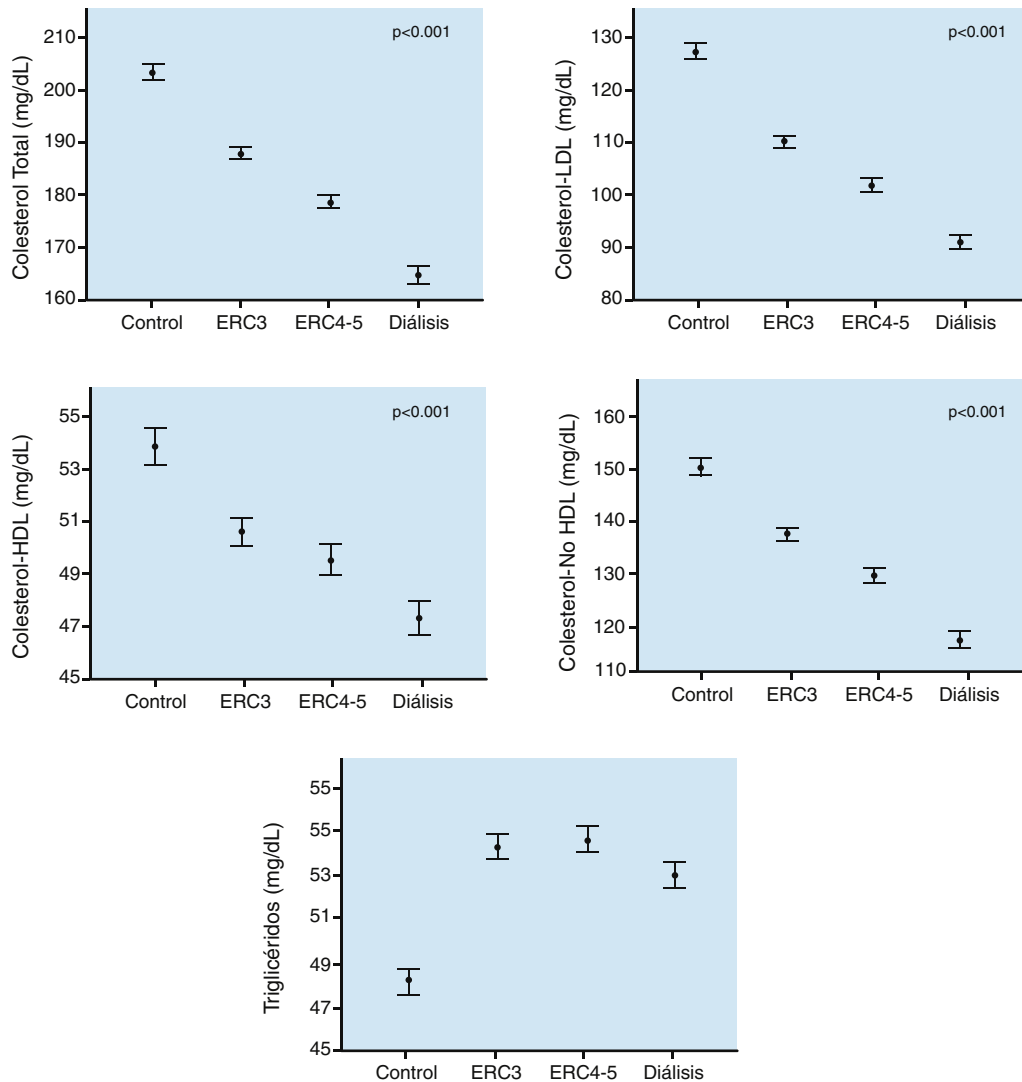


Figura 1 – Parámetros lipídicos clásicos en ERC.

Datos pertenecientes al estudio NEFRONA⁵. Los datos se expresan como media ± error estándar.

el tratamiento farmacológico en función del perfil de riesgo y omitiendo los valores de colesterol-LDL. Las directrices se pueden resumir en los siguientes puntos. Primero, se recomienda estudiar el perfil lipídico a todos los pacientes con ERC de cualquier estadio. La mayoría no requiere un control de seguimiento. Segundo, en pacientes mayores de 50 años con ERC no en diálisis se recomienda iniciar estatina o estatina/ezetimiba. Tercero, en pacientes menores de 50 años con ERC no en diálisis, y en trasplantados renales de cualquier edad, se sugiere tratar solo si presentan antecedentes de evento cardio o cerebrovascular, diabetes o un riesgo estimado a 10 años superior al 10%. En ambos casos, la indicación de tratamiento no está guiada por las cifras de colesterol-LDL, y no se recomienda un seguimiento evolutivo de las mismas. Finalmente, en pacientes en diálisis, se sugiere no iniciar ni suspender el tratamiento hipolipemiente¹⁴.

Estas recomendaciones y sugerencias fueron recibidas con reacciones desiguales, especialmente la que hace referencia a no realizar mediciones de seguimiento, con una estrategia

de «dispara y olvida» similar a la sugerida meses antes para la población general en las guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón¹⁵. Esta modificación tan disruptiva fue pronto rechazada tanto por múltiples sociedades científicas europeas como por muchos expertos norteamericanos. Sin embargo, y sin entrar a valorarlas en profundidad, son el reflejo de una brecha de conocimiento entre los médicos que se enfrentan al manejo del riesgo y la prevención vascular.

Las últimas guías europeas de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea de Ateromatosis de 2016 clasifican a los pacientes con ERC como sujetos con un riesgo vascular moderado (si presentan un filtrado glomerular estimado [FGe] = 30-59 mL/min/1,73 m²) o severo (si FGe < 30 mL/min/1,73 m²)¹⁶. Esta clasificación tiene implicaciones terapéuticas ya que fija los niveles diana de colesterol-LDL en 100 o 70 mg/dL, respectivamente.

Todo este contexto ha generado ideas dispares y heterogeneidad en la práctica clínica en cuanto al diagnóstico



Figura 2 - Parámetros lipídicos tradicionales y no tradicionales.

Los parámetros lipídicos tradicionales se basan en los niveles de colesterol-total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, colesterol-no HDL y triglicéridos. Sin embargo, los parámetros no tradicionales, tales como el lipidoma y el tamaño y número de partículas, junto con los niveles de lipoproteína(a) y PCSK9, aportarían una información más precisa sobre el riesgo vascular de los pacientes con ERC.

de la dislipidemia en el paciente renal, su tratamiento, y la valoración de cuánto pesa su contribución a la morbilidad cardiovascular de estos pacientes.

Históricamente, los parámetros lipídicos solicitados en la práctica clínica han sido: colesterol-total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto la limitada contribución de dichos parámetros en la población renal (fig. 2). Los niveles casi normales o bajos de colesterol-LDL no explican la progresión y la elevada carga ateromatosa¹⁷, así como el considerable riesgo residual¹³.

Actualmente, disponemos de nuevas aproximaciones que permiten realizar análisis cuantitativos de las distintas subpoblaciones de lipoproteínas. Entre todas las opciones, las más extendidas son: la electroforesis en gel de gradiente, la ultracentrifugación con gradiente de densidad y la resonancia magnética nuclear¹⁸. Brevemente, cada método determina diferentes propiedades fisicoquímicas tales como el tamaño, la carga eléctrica, la concentración de colesterol o la resonancia magnética para estimar la distribución de las subclases de lipoproteínas¹⁹.

Presentamos a continuación un nuevo enfoque a la luz de los conocimientos actuales, que posiblemente nos ayude a identificar dianas terapéuticas específicas de esta población. Es fundamental para el clínico conocer y saber interpretar lo que estamos midiendo cuando pedimos un perfil lipídico. El parámetro «colesterol-LDL» o «colesterol-HDL» refleja la concentración de colesterol transportado en cualquier molécula denominada LDL o HDL, respectivamente. Sin embargo, esta

cantidad de colesterol puede ir transportada en un número variable de partículas LDL o HDL, que irán más o menos cargadas de colesterol. Tiene sentido, por tanto, mirar también la *concentración de partículas* transportadoras «LDL y HDL». De hecho, dos individuos con el mismo colesterol-LDL y/o colesterol-HDL pueden tener diferente riesgo vascular si su concentración de partículas LDL (P-LDL) y HDL (P-HDL) son distintas. El individuo con mayor P-LDL presenta una mayor probabilidad de desarrollar un evento vascular²⁰. Por el contrario, una elevada P-HDL se correlaciona con un riesgo más bajo²¹. Además, el *tamaño de las partículas* es también relevante. Múltiples estudios han demostrado que las partículas LDL pequeñas son más aterogénicas que las grandes ya que tienen mayor capacidad para penetrar en las paredes vasculares²². De manera similar, las partículas HDL pequeñas también se correlacionan con un riesgo más elevado debido a un menor poder antiaterogénico²³. Los pacientes renales presentan una acumulación de partículas LDL pequeñas asociadas a mayor tasa de eventos cardiovasculares^{24,25} y, curiosamente, presentan una disminución de partículas HDL pequeñas proaterogénicas²⁶. Paradójicamente, estos parámetros de considerable relevancia clínica, en la actualidad no se determinan en la práctica clínica aunque se está generalizando su uso en el terreno de la investigación.

Un parámetro al alcance de los laboratorios es la lipoproteína(a) [Lp(a)]. Se ha demostrado que sus niveles aumentan a medida que progresa la enfermedad renal²⁷ y disminuyen tras el trasplante renal²⁸. Un estudio *in vivo* evidenció un descenso en el aclaramiento renal de Lp(a) en pacientes rena-

les en hemodiálisis, demostrando la implicación del riñón en su eliminación²⁹. A diferencia de los pacientes en hemodiálisis, los enfermos con síndrome nefrótico presentan una síntesis hepática aumentada responsable de su acumulación plasmática³⁰.

La Lp(a) presenta un efecto proaterogénico muy marcado³¹. Predice el desarrollo de enfermedad aterosclerótica carotídea^{32,33} y eventos vasculares en pacientes en diálisis³⁴. Sin embargo, su determinación no está generalizada, lo que puede atribuirse a la ausencia de fármacos capaces de modificarla.

Hasta ahora nuestro arsenal terapéutico se centraba en fármacos que únicamente modifican la concentración de colesterol-LDL, principalmente porque no existían tratamientos que tuvieran una influencia significativa sobre otros parámetros lipídicos (con la excepción de la aféresis terapéutica). La llegada al mercado de los inhibidores de la PCSK9 suponen una nueva vía de ataque, ya que además del elevado poder reductor de los niveles de colesterol-LDL y del riesgo de eventos vasculares³⁵, reducen los niveles plasmáticos de Lp(a)³⁶. Tiene interés enfatizar que estos fármacos ejercen un impacto sobre el tamaño de las partículas. Se ha demostrado una reducción significativa de la concentración total de partículas LDL, así como una reducción de partículas LDL grandes y pequeñas. Sorprendentemente, aumentan el número de partículas HDL, especialmente las de mayor tamaño³⁷. Como es habitual en Nefrología, no disponemos aún de estudios específicos que evalúen el impacto pronóstico de estos tratamientos en pacientes con ERC. *A priori*, dado su efecto beneficioso sobre parámetros específicamente alterados en la ERC, cabe esperar que los resultados sobre *end points* duros sean positivos. Esta expectativa obliga a que la comunidad científica nefrológica presione para diseñar ensayos dirigidos a esta población.

Mientras tanto, urge profundizar en el conocimiento real de las alteraciones lipídicas en la enfermedad renal. Más allá de las alteraciones cuantitativas descritas anteriormente, la ERC se caracteriza por ejercer modificaciones cualitativas debidas al estado altamente inflamatorio y prooxidativo³⁸. Las nuevas herramientas de investigación, tales como la metabolómica y la lipidómica, serán la forma de ampliar estos conocimientos a corto y medio plazo. Es de esperar que los próximos años supongan un resurgir del campo de la dislipidemia en la Nefrología, con una nueva forma de comprenderla y de nuevas y más eficaces herramientas para tratarla, como una vía necesaria para disminuir la carga que supone la enfermedad vascular en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración a todos los miembros del grupo Vascular and Renal Translational Research Group del IRBLleida, España.

BIBLIOGRAFÍA

- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:572–86, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.223>.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1246–61, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006091006>.
- Junyent M, Martínez M, Borràs M, Coll B, Valdivielso JM, Vidal T, et al. Predicting cardiovascular disease morbidity and mortality in chronic kidney disease in Spain. The rationale and design of NEFRONA: A prospective, multicenter, observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2010;11, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-11-14>.
- Junyent M, Martínez M, Borràs M, Bertriu A, Coll B, Craver L, et al. Usefulness of imaging techniques and novel biomarkers in the prediction of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease in Spain: The NEFRONA project. *Nefrologia.* 2010;30:119–26, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10216>.
- Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E, et al. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atherosclerosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: Baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol.* 2014;15, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-168>.
- Ference, B. A. Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehx144 (2017).
- Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al., German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043545>.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395–407, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
- Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:881–92, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.016>.
- Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2016;105:74–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.005>.
- Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0132970, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132970>.

13. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al., Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res.* 2013;72:35–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007>.
14. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85:1303–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.31>.
15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129 Suppl. 2:S1–45, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
16. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281–344, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>.
17. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: The NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1415–22, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu038>.
18. Robinson JG. What is the role of advanced lipoprotein analysis in practice? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2607–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.067>.
19. Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, Gillery P, Delatour V. Advanced lipoprotein testing for cardiovascular diseases risk assessment: A review of the novel approaches in lipoprotein profiling. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:1453–64, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0091>.
20. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr, et al. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol.* 2011;5:105–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.02.001>.
21. Kontush A. HDL particle number and size as predictors of cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 2015;6:218, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2015.00218>.
22. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: Association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med.* 2009;150:474–84.
23. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Bloomfield HE, et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2185–91, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000183727.90611.4f>.
24. Chu M, Wang AY, Chan IH, Chui SH, Lam CW. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci.* 2012;69:99–102.
25. Shen H, Xu Y, Lu J, Ma C, Zhou Y, Li Q, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2016;17:143, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0358-8>.
26. Honda H, Hirano T, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hayase Y, et al. High-density lipoprotein subfractions and their oxidized subfraction particles in patients with chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:81–94, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.30015>.
27. Kronenberg F, König P, Neyer U, Auinger M, Pribasnic A, Lang U, et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:110–20.
28. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:234–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0875-8>.
29. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71:1036–43, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002131>.
30. De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, Gadellaa MM, Voorbij H, Stellaard F, et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1474–81.
31. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem.* 1998;44:2301–6.
32. Kronenberg F, Kathrein H, König P, Neyer U, Sturm W, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1405–11.
33. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1889–98.
34. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, Liu YM, Jaar BG, Powe NR, et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1794–802, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004110922>.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
36. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan R, et al. Effects of PCSK9 inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans. *Circulation.* 2017;135:352–62, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253>.
37. Koren MJ, Kereiakes D, Pourfarzib R, Winegar D, Banerjee P, Hamon S, et al. Effect of PCSK9 inhibition by alirocumab on lipoprotein particle concentrations determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002224>.
38. Tucker PS, Dalbo VJ, Han T, Kingsley MI. Clinical and research markers of oxidative stress in chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2013;18:103–15, <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2012.749302>.