

Badania dotyczące zaburzeń metabolizmu lipidów w chorobach nerek prowadzone w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zaburzenia gospodarki lipidowej są do dnia dzisiejszego jednym z najważniejszych kierunków działalności naukowej Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzone przez 40 lat badania dotyczyły wielu aspektów zaburzeń metabolizmu lipidów występujących zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i u pacjentów poddanych różnym formom leczenia nerkozastępczego. Nasze osiągnięcia na tym polu były publikowane w czasopismach o zasięgu krajowym, jak i międzynarodowym. Niektóre z nich miały decydujący wpływ na zrozumienie etiopatogenezy hiperlipidemii towarzyszącej niewydolności nerek.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 164-167)

Studies on lipid metabolism disturbances in kidney diseases performed in Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine Medical University of Gdansk

Up to now, lipid metabolism disturbances are one of the principle research activity directions of Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine Medical University of Gdansk. The studies have been conducting for 40 years and they touched many aspects of lipid metabolism found in both patients treated in conservative mode and in patients treated with different forms of renal replacement therapy. Our achievements in this field were numerously published in polish and international journals. Some of them had an important impact on understanding the ethiopathogenesis of renal failure associated hyperlipidemia.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 164-167)

Wstęp

Zaburzenia gospodarki lipidowej są stałym elementem obrazu klinicznego przewlekłej choroby nerek [1,2]. Mają charakter ilościowy i jakościowy, a ich skala i rodzaj nie tyle są zależne od czynnika etiologicznego, który doprowadził do rozwoju choroby, ile od stopnia jej zaawansowania i/lub rodzaju ewentualnie prowadzonego leczenia nerkozastępczego. Ich obecność jest ze wszech miar niekorzystna, gdyż z jednej strony działają nefrotoksycznie przyczyniając się do progresji choroby, a z drugiej strony mają bezpośredni wpływ na rozwój miażdżycy tętnic, co skutkuje znacznie przyspieszonym rozwojem chorób układu sercowo naczyniowego obserwowanym u chorych z chorobami nerek. Cechy hiperlipidemii w tej grupie chorych zostały dostrzeżone już w pierwszej połowie XIX wieku, kiedy to Bright zauważył, że surowica pacjentów z chorobami nerek ma charakter mleczny. W 1911 roku Chauffard i Laroche opisali hipercholesterolemię, a kilka lat później, w 1917 roku Bloor opisał hipertriglicerydemię. Opisy te dotyczyły pacjentów z uszkodzeniem nerek i znacznym białkomoczem, czyli najpewniej z zespołem nerczycowym. Natomiast w 1968 roku Bagdade i wsp opisał po raz pierwszy hipertriglicerydemię towarzyszącą przewlekłej niewydolności nerek i uznali ją za metaboliczną konsekwencję choroby [1].

Dwa lata później powstała Klinika Chorób Nerek.

Pierwsze lata działalności

W pierwszych latach działalności Kliniki dominowały prace z zakresu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Prace były prowadzone pod kierunkiem ówczesnego kierownika Kliniki Andrzeja Manitiusa, a ich autorem był głównie Bolesław Rutkowski. Częścią tych prac była jego praca doktorska 'Wpływ osocza i erytrocytów na zużycie glukozy we krwi chorych z przewlekłą i ostrą niewydolnością nerek w badaniach in vitro' obroniona w 1973 roku [3]. Autor szybko jednak dostrzegł, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej ściśle wiążą się z zaburzeniami przemian lipidów. Opracował on swoją metodę wywoływania u szczurów przewlekłej niewydolności nerek i rozpoczął współpracę z Zakładem Biochemii Klinicznej kierowanym przez Stefana Angielskiego. Powstał cykl publikacji, których ukoronowaniem była jego praca habilitacyjna 'Niektóre aspekty zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej w doświadczalnej przewlekłej niewydolności nerek' z 1981 roku [4]. W pracy tej między innymi postulował obecność grupy czynników tkankowych, które obok czynników osoczowych (toksyn mocznicowych), są odpowiedzialne za zaburzenia przemian

Marek SZOŁKIEWICZ
Bolesław RUTKOWSKI

*w imieniu zespołu:
Stefan ANGIELSKI
Wojciech BOGUSŁAWSKI
Michał CHMIELEWSKI
Ewa KISIELNICKA
Ewa KRÓL
Renata ŁOSOSOWSKA
Wiesława ŁYSIAK-SZYDŁOWSKA
Andrzej MANITIUS
Jerzy Maciej NIEMIERKO
Tomasz NIEWĘGŁOWSKI
Urszula PISKORZYŃSKA
Julian ŚWIERCZYŃSKI
Wojciech WOŁYŃIEC
Zbigniew ZDROJEWSKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Bolesław Rutkowski*

Słowa kluczowe:

- hiperlipidemia
- ekspresja genów
- choroba nerek

Key words:

- hyperlipidemia
- genes expression
- kidney disease

Adres do korespondencji:

Prof. Bolesław Rutkowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel: 58 3492505;
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

metabolicznych obecnych w przewlekłej niewydolności nerek. Korzystając ze znakowanej izotopowo glukozy dowiódł jej zwiększonego zużycia w tkance tłuszczowej i to niezależnie od tego, czy były one zawieszane w surowicy zwierząt zdrowych, czy zwierząt zmoczniciowanych. Dowiódł również wynikającej z tego nadprodukcji $^{14}\text{CO}_2$, a przede wszystkim zwiększonej biosyntezy ^{14}C lipidów (Ryc. 1). Część swoich też poparł nowatorskimi jak na ówczesne czasy wynikami badań nad aktywnością niektórych enzymów glikolitycznych i lipogennych [4]. Jednym z wniosków płynących z jego prac była niewątpliwie zapowiedź tego, czego jednoznacznie dowiedliśmy dopiero po ponad 20 latach, a mianowicie, że towarzysząca przewlekłej niewydolności nerek hipertriglicerydemia jest nie tylko efektem upośledzonej ich degradacji, ale także zwiększonej ich biosyntezy.

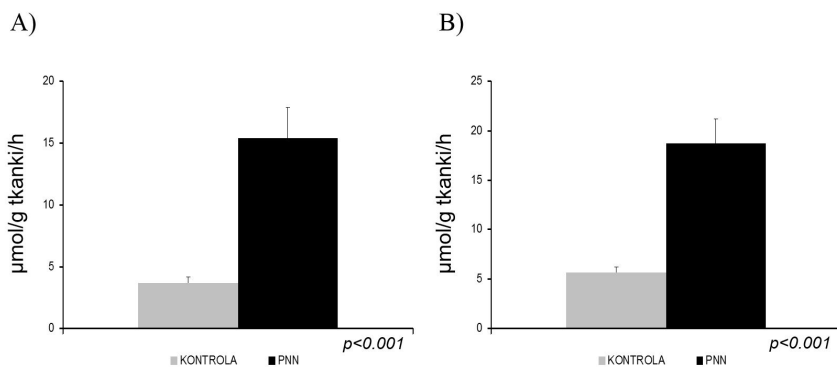
Badania nad zaburzeniami przemian lipidowych prowadził w tamtym okresie czasu także Zbigniew Zdrojewski. Wyniki tych badań stały się istotną częścią jego dorobku naukowego [2,5-7]. W swoich pracach potwierdził on, że w przewlekłej niewydolności nerek dominują jakościowe, a nie ilościowe zaburzenia metabolizmu cholesterolu. Dowiódł on, że w przebiegu tej choroby dochodzi do istotnych zmian stężenia cholesterolu w lipoproteinach osocza, a także wzrostu jego wewnątrzerytrocytarnego stężenia. Wynikiem tych badań była obrona pracy doktorskiej 'Rozmieszczenie znakowanego cholesterolu w erytrocytach i lipoproteinach surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek' z 1982 roku, za którą otrzymał nagrodę Ministra Zdrowia [5]. W kolejnych latach Zbigniew Zdrojewski zajmował się ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami przemian cholesterolu u chorych z zespołem nerczycowym, a także razem z Ewą Kisielnicką prowadził badania prospektywne dotyczące zaburzeń lipidowych u chorych po przeszczepie nerki [6,7].

W latach 80-tych badania z zastosowaniem znakowanego cholesterolu prowadziła również Urszula Piskorzyska. Dowiodła ona zaburzeń estyryfikacji H^3 cholesterolu w lipoproteinach osocza pacjentów z niewydolnością nerek, co jak przypuszczała było wynikiem niskiej aktywności lecytyna-cholesterol acyltransferazy (LCAT). Był to główny temat jej pracy doktorskiej 'Estyryfikacja H^3 cholesterolu w osoczu i frakcjach lipoprotein pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek' obronionej w 1986 roku [8].

Przełom lat 80-tych i 90-tych to badania eksperymentalne Jerzego Macieja Niemierki, które również zostały w 1989 roku uwieńczone obroną pracy doktorskiej 'Wpływ krótkotrwałego głodzenia na podstawowe wskaźniki metabolizmu węglowodanów i lipidów u szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek'.

Prospektywne badania lat 90-tych

Działalność naukowa Kliniki na polu zaburzeń gospodarki lipidowej została w latach 90-tych ubiegłego wieku zdominowana przez kobiety. Trzy nasze koleżanki prowadziły równoległe badania prospektywne dotyczące dynamiki zmian zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od formy



Rycina 1

Porównanie produkcji $^{14}\text{CO}_2$ (A) oraz ^{14}C lipidów (B) przez tkankę tłuszczową szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek i szczurów kontrolnych.

Comparison of $^{14}\text{CO}_2$ (A) and ^{14}C lipids (B) production by adipose tissue of rats With chronic renal failure and control ones.

prowadzonego leczenia nerkozastępczego. Ewa Król swoje pierwsze prace poświęciła karnitynie, dowodząc między innymi, że wbrew oczekiwaniom uzupełnianie jej niedoborów u chorych hemodializowanych nie wpływa w stopniu istotnym na stężenie lipidów. Potem prowadziła 2-letnie obserwacje parametrów gospodarki lipidowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w trakcie hemodializoterapii, co w 1996 roku uwieńczyła obroną pracy doktorskiej „Ocena dynamiki zaburzeń lipidowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podczas pierwszych dwóch lat leczenia powtarzaniem zabiegami hemodializy”. Była to pierwsza tego typu obserwacja prowadzona w tej grupie pacjentów na świecie. W ramach tej pracy, wykorzystując zalecenia Europejskiego Towarzystwa Miałdżycowego sklasyfikowała ona zaburzenia lipidowe u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [9].

Podobne badania lecz u chorych leczonych metodą dializy otrzewnowej prowadziła Renata Łosowska. Zauważyła ona, że u chorych rozpoczynających leczenie tą metodą dosyć gwałtownie zwiększa się stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Wbrew oczekiwaniom obserwowała ona również wzrost stężenia cholesterolu HDL, co w efekcie utrzymywało wskaźnik miażdżycowy LDL/HDL na mniej więcej stałym poziomie. Wyniki te były podstawą jej pracy doktorskiej 'Ocena dynamiki zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych za pomocą dializy otrzewnowej' obronionej w 1999 roku [10].

Natomiast Ewa Kisielnicka przez dwa lata monitorowała gospodarkę lipidową u chorych po przeszczepie nerki. Jak wynika z jej prac udana transplantacja także wiąże się z istotnym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, co jak wnioskowo wynikało z rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego. Normalizuje się wprawdzie stężenie karnityny, ale nie wpływa to istotnie na podstawowe parametry lipidowe. Ewa Kisielnicka swoją pracę doktorską 'Zmiany gospodarki lipidowej u pacjentów po udanym przeszczepieniu nerki w dwuletniej obserwacji' obroniła w 1997 roku, a Rada Wydziału Lekarskiego ówczesnej Akademii Medycznej w Gdańsku nadała tej pracy wyróżnienie [7].

Należy wspomnieć, że duża część

badan dotyczących zaburzeń gospodarki lipidowej była prowadzona w tamtym okresie czasu we współpracy z Zakładem Żywienia Klinicznego i Diagnostyki Laboratoryjnej kierowanym przez Wiesławę Łysiak-Szydłowską oraz z Zakładem Biochemii kierowanym przez Stefana Angielskiego, a potem Andrzeja Szutowicza.

Biosynteza lipidów w przewlekłej niewydolności nerek

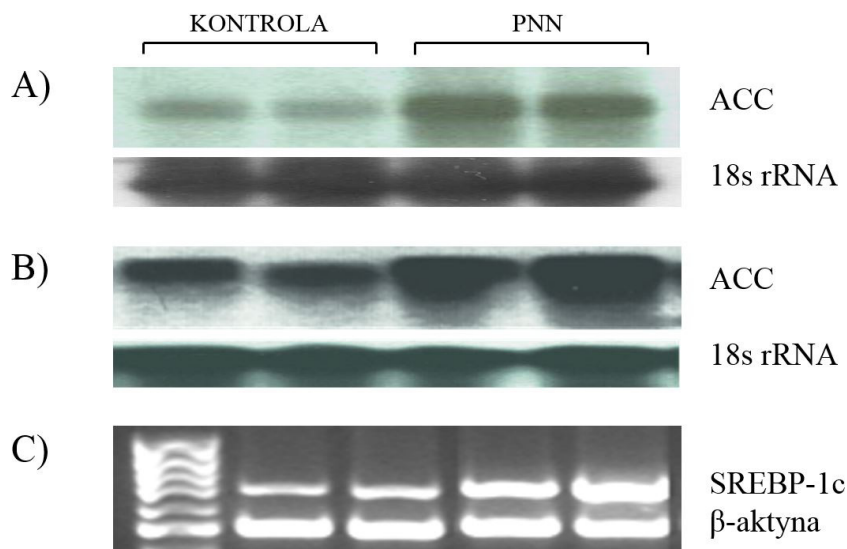
W drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku Klinika rozpoczęła ścisłą współpracę z Zakładem Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanym przez Juliana Świerczyńskiego. Ta współpraca dotyczyła nie tylko zaburzeń przemian lipidowych i na każdym polu okazała się być niezwykle owocną. Otworzyły się przed nami zupełnie nowe możliwości badawcze. Rozpoczęliśmy regularne pomiary aktywności enzymatycznych, ekspresji genów, pomiary aktywności procesów metabolicznych w warunkach *in vivo*. W naszych badaniach próbowaliśmy przede wszystkim wyjaśnić rolę jaką pełni lipogeneza w rozwoju hipertriglicerydemii towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek. Wyniki tych badań były doniosłe, bo zmieniliśmy obowiązujący dotąd sposób myślenia. Najpierw dowiedliśmy, że aktywność prawie wszystkich, kluczowych i pomocniczych enzymów biorących udział w lipogenezie jest zwiększona i to zarówno w wątrobie jak i w białej tkance tłuszczowej. Wyniki tych badań stały się podstawą pracy doktorskiej autora niniejszego opracowania zatytułowanej 'Udział lipogenezy w powstawaniu zaburzeń lipidowych towarzyszących doświadczałnej, przewlekłej niewydolności nerek', za którą to pracę Rada Wydziału Lekarskiego przyznała wyróżnienie [11]. W dalszym etapie Tomasz Niewęglowski prowadził badania nad ekspresją genu syntazy kwasów tłuszczowych w białej tkance tłuszczowej, kluczowego enzymu lipogenezy. Wykazał on, że jest ona wzmożona zarówno na poziomie aktywności enzymatycznej, jak i na poziomie mRNA i ilości białka. Wyniki badań Tomasz Niewęglowski także zaowocowały pracą doktorską „Wzmożona ekspresja genu syntazy kwasów tłuszczowych – jedna z możliwych przyczyn rozwoju hipertriglicerydemii w doświadczałnej, przewlekłej niewydolności nerek”, którą obronił

w 2000 roku [12]. Ale badania kontynuowaliśmy. Chcieliśmy dowieść tego, czego nikomu na świecie się dotąd nie udało, a co postulował już ponad 20 lat wcześniej Bolesław Rutkowski. Że hipertriglicydemia obecna w przewlekłej niewydolności nerek jest nie tylko wynikiem upośledzonej ich degradacji, ale jest także wynikiem ich wzmożonej biosyntezy. Zmierzyliśmy w wątrobie i w białej tkance tłuszczowej ekspresję genów większości enzymów biorących udział w lipogenezie oraz ekspresję czynników transkrypcyjnych (SREBP-1c) kontrolujących transkrypcję genów enzymów zaangażowanych w lipogenezę (Ryc. 2), a także zmierzaliśmy aktywność lipogenezy w warunkach *in vivo* oraz szybkość sekrecji triglicerydów z wątroby [13,14]. Wyniki tych badań były jednoznaczne i potwierdziły tezę, że hipertriglicydemia towarzysząca przewlekłej niewydolności nerek jest w części wynikiem zwiększonej biosyntezy triglicerydów. Cykl publikacji na ten temat był podstawą pracy habilitacyjnej autora tego opracowania zatytułowanej „Molekularne podstawy wzmożonej biosyntezy lipidów w przewlekłej niewydolności nerek”. W kolejnych latach Wojciech Wołyniec prowadził podobne badania, ale już na tkankach ludzkich. Badanie te zostały uwieńczone w 2006 roku obroną pracy doktorskiej „Ocena aktywności enzymów lipogenych w tkance tłuszczowej chorych z przewlekłą niewydolnością nerek”.

Równoległe do badań prowadzonych nad etiologią hipertriglicydemii, Michał Chmielewski we współpracy z Wojciechem Bogusławskim z Zakładu Chemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego rozpoczął badania nad etiopatogenezą hipercholesterolemii występującej w doświadczalnej przewlekłej niewydolności nerek. Dowiódł on, że jest ona wynikiem zwiększonej biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Wykazał zwiększoną ekspresję genu reduktazy HMGCoA - kluczowego enzymu cholesterologenezy (na poziomie mRNA, ilości białka i aktywności enzymatycznej) oraz zwiększoną aktywność tego procesu w warunkach *in vivo* [15]. Towarzyszyła temu także zwiększona ekspresja genu czynników transkrypcyjnych (SREBP-2) odpowiadających za regulację transkrypcji genów enzymów zaangażowanych w proces biosyntezy cholesterolu (Ryc. 3) [16]. Tak jednoznacznych wyników i tak przekonujących dowodów na ten temat nie uzyskał wcześniej nikt na świecie. Zaowocowały one pracą doktorską 'Zaburzenia biosyntezy cholesterolu w doświadczalnej przewlekłej niewydolności nerek' obronioną w 2003 roku.

Współpraca z Instytutem Karolinska

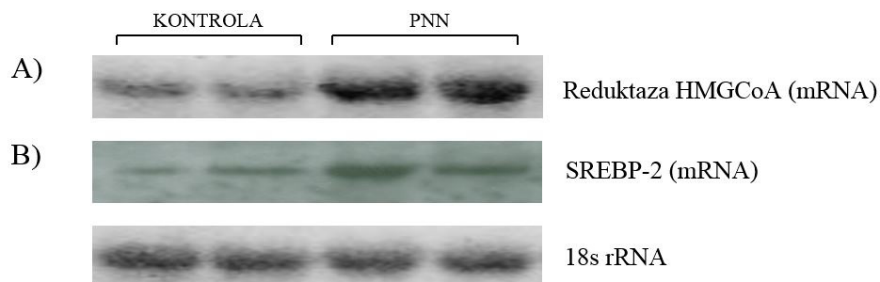
Od kilku lat Klinika współpracuje także z Instytutem Karolinska w Sztokholmie. W ramach tej współpracy prowadzone są bardzo duże badania epidemiologiczne dotyczące jednego z najbardziej zaskakujących zjawisk we współczesnej nefrologii klinicznej, a mianowicie zjawiska „odwrotnej epidemiologii”. Biorący w nich czynny udział Michał Chmielewski próbował wyjaśnić dławczego wpływ otyłości i hipercholesterolemii na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest w swej istocie odwrotny od tego obser-



Rycina 2

mRNA karboksylazy acetyloCoA (ACC) w białej tkance tłuszczowej (A) i w wątrobie (B) oraz czynników transkrypcyjnych (SREBP-1c) w białej tkance tłuszczowej (C) u szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) i szczurów kontrolnych.

White adiposse tissue (A) and liver (B) acetylCoA carboxylase mRNA (ACC) and white adiposse tissue SREBP-1c mRNA (C) in rats with chronic renal failure and control ones.



Rycina 3

mRNA reduktazy HMG-CoA (A) oraz czynników transkrypcyjnych (SREBP-2) (B) w wątrobie szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) i szczurów kontrolnych.

Liver HMG-CoA reductase mRNA (A) and liver SREBP-2 mRNA in rats with chronic renal failure and control ones.

wowanego w populacji ogólnej. Bo przecież w populacji ogólnej są to czynniki ryzyka, a u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wydają się być czynnikami wręcz pożądanymi. Na ten temat powstał cykl prac, które stały się podstawą jego pracy habilitacyjnej: „Mechanizmy i znaczenie kliniczne zaburzeń lipidowych w przewlekłej niewydolności nerek” z 2012 roku.

Podsumowanie

Zaburzenia przemian lipidowych to jeden z fundamentalnych kierunków działalności naukowej Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed. Progres jest niewyobrażalny. Jeszcze na początku lat 90-tych publikowaliśmy głównie w Przeglądzie Lekarskim i Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej, a publikacja w czasopiśmie z listy filadelfijskiej była dla nas wielkim świętem. Dzisiaj takie publikacje są standardem. Dorobek naukowy Kliniki na tym polu jest imponujący. Ilość książek, publikacji trudno zliczyć. Powstało 11 prac doktorskich i 3 prace habilitacyjne. Łączna ilość punktów IF przekracza 80.

Za badania w zakresie zaburzeń gospodarki lipidowej w przewlekłej niewydolności nerek byliśmy wielokrotnie nagradzani

zarówno przez rektora naszej uczelni, jak i przez ministra zdrowia. Jednak wyróżnienie, z którego jesteśmy najbardziej dumni nadeszło w 2004 roku, kiedy to profesor Bolesław Rutkowski otrzymał nagrodę im. Jana Heweliusza w kategorii nauk ścisłych i przyrodniczych za poznanie mechanizmów zaburzeń w gospodarce węglowodanowej i lipidowej towarzyszących przewlekłej niewydolności nerek.

Piśmiennictwo

1. Bagdade JD, Porte D, Biermann EL: Hypertriglyceridemia: A metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1968; 279: 181-185.
2. Zdrojewski Z, Rutkowski B: Zaburzenia gospodarki lipidowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol Tyg Lek.* 1982; 37: 391-393.
3. Rutkowski B: Wpływ osocza i erytrocytów na zużycie glukozy we krwi chorych z przewlekłą i ostrą niewydolnością nerek w badaniach *in vitro*. *Ann Acad Med Gedan.* 1975; 5: 409-421.
4. Rutkowski B: Niektóre aspekty zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej w doświadczalnej przewlekłej niewydolności nerek. *Diagn Lab.* 1982; 18: 1-18.
5. Zdrojewski Z: Rozmieszczenie H3 cholesterolu w erytrocytach i lipoproteinach surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol Arch Med Wewn.* 1984; 71: 249-256.

6. **Zdrojewski Z, Badzio T, Kortas B, Biedunkiewicz B, Rutkowski B:** High density lipoproteins (HDL) in patients with nephrotic syndrome. *Przegl Lek.* 1993; 50: 40-42.
7. **Kisielnicka E, Zdrojewski Z, Wróblewska M, Kortas B, Rutkowski B:** Lipid disturbances in two-years follow up after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2000; 32: 1358-1362.
8. **Piskorzynska U, Rutkowski B, Manitius A, Badzio T:** Estrification of H3 cholesterol in the plasma and lipoprotein fractions of patients with chronic renal Failure. *Przegl Lek.* 1985; 42: 428-430.
9. **Król E, Rutkowski B, Wróblewska M, Badzio T:** Classification of lipid disorders in chronic hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1996; 22: 13-15.
10. **Łosowska R, Rutkowski B, Wróblewska M:** Ocena dynamiki zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych za pomocą dializy otrzewnowej. *Nefrol Dial Pol.* 2000; 4: 122-128.
11. **Szołkiewicz M, Kochan Z, Świerczyński J, Rutkowski B:** Lipogenesis in experimental chronic renal failure in rats. *Ren Fail.* 2001; 23: 621-628.
12. **Szołkiewicz M, Niewęglowski T, Korczyńska J, Sucajtys E, Stelmańska E. et al:** Upregulation of fatty acid synthase gene expression in experimental chronic renal failure. *Metabolism* 2002; 51: 1605-1610.
13. **Rutkowski B, Szołkiewicz M, Korczyńska J, Sucajtys E, Stelmańska E. et al:** The role of lipogenesis in the development of uremic hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: S84-S88.
14. **Szołkiewicz M, Sucajtys E, Wołyniec W, Rutkowski P, Stelmańska E. et al:** Mechanisms of enhanced carbohydrate and lipid metabolism in adipose tissue in uremia. *J. Renal Nutr.* 2005; 15: 166-172.
15. **Chmielewski M, Sucajtys E, Świerczyński J, Rutkowski B, Bogusławski W:** Contribution of increased HMG-CoA reductase gene expression to hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure. *Mol Cell Biochem.* 2003; 246: 187-91.
16. **Chmielewski M, Sucajtys E, Kossowska E, Świerczyński J, Rutkowski B, Bogusławski W:** Increased gene expression of liver SREBP-2 in experimental chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2007; 191: 326-332.
17. **Chmielewski M, Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O. et al:** Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients. *J Intern Med.* 2009; 265: 708-716.
18. **Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P. et al:** Low cholesterol in dialysis patients – causal risk factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3325-3331.