

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Lipidcsökkentő kezelés idült vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében

MÁTYUS János

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Nefrológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS – Az idült vesebetegség (chronic kidney disease – CKD), amely napjainkban a populáció 10-14%-át érinti, drámai módon fokozza a cardiovascularis megbetegedések gyakoriságát és súlyosságát, amelyek következtében a betegek többsége meghal, még a vesepótló kezelés előtt. A jelenlegi cardiovascularis rizikót becsülő ponttáblázatok CKD-ban jelentősen alulmérték a valós kockázatot, ezért ebben a betegpopulációban nem alkalmazhatók. Cardiovascularis kockázat besorolására is elsősorban a CKD súlyosságának megállapítására alkalmazott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat használata javasolt, amelyet az elmúlt évi hazai kardiológiai konszenzuskonferencia is elfogadott. A koleszterincsökkentő kezelés haszna CKD-ban is bizonyított, az általános populációhoz hasonlóan 1 mmol/l-es LDL-c-csökkentés 20%-kal csökkenti a jelentős cardiovascularis események előfordulását, csak dializált betegek esetében szerényebbek az eredmények a nem atheroscleroticus kórképek előtérbe kerülése miatt. Az újabb klinikai vizsgálatok egyértelműen azt jelezték, hogy minél alacsonyabbak az elért LDL-c-értékek, annál kisebb a jövőbeni cardiovascularis események kockázata is, emiatt az elérendő LDL-c-értékeket az új ajánlások is szigorították.

Kulcsszavak: idült vesebetegség, dyslipidaemia, cardiovascularis kockázat, sztatín, ajánlások

Lipid-lowering treatment in chronic kidney disease in light of new studies and recommendations

Mátyus J.

Summary – Chronic kidney disease (CKD), which affects 10-14% of the population, dramatically increases the incidence and severity of cardiovascular (CV) disease, leading to death in the majority of patients before kidney replacement therapy. The current CV risk scorecards in CKD significantly underestimate the real risk and are therefore not applicable. For CV risk assessment it is recommended to use the combined GFR/proteinuria table also, which is used for CKD classification, was also adopted by the Hungarian CV Consensus Conference last year. The benefit of cholesterol-lowering treatment has also been demonstrated in CKD, and a 1 mmol/l reduction in LDL-c, as in the general population, reduces the incidence of major CV events by 20%. Recent clinical trials have clearly indicated that the lower the LDL-c values achieved, the lower the risk of future CV events, and therefore the new recommendations have tightened the LDL-c values to be achieved.

Keywords: chronic kidney disease, dyslipidaemia, cardiovascular risk, statin, recommendations

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

CKD = idült vesebetegség

eGFR = számított glomerulusfiltrációs ráta

LDL-c = alacsony sűrűségű lipoprotein cholesterol

MKKK = Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia

A CKD fogalmának megalkotását 2002-ben elsősorban az a tény indokolta, hogy az epidemiológiai vizsgálatok alapján kiderült, hogy a különböző okú és súlyosságú vesebetegségek eltérő mértékben, de egyaránt jelentősen fokozzák a szív- és érrend-

szeri megbetegedések kialakulását. A gyakori és súlyos cardiovascularis kórképek miatt a National Kidney Foundation szakértői csoportja már az alapdokumentumban (1), majd a 2003-ban megjelent lipidcsökkentő kezelésre vonatkozó ajánlásában (2)

Levelezési cím:

Dr. Mátyus János,
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Belgyógyászati Intézet,
Nefrológia Tanszék;
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: matyus@belklinika.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.017>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(4):167-71.

is azt javasolta, hogy valamennyi CKD-beteget, az alapbetegségétől és az egyéb hagyományos cardiovascularis rizikótényezők jelenlététől függetlenül, a legnagyobb rizikójú csoportba sorolják a cardiovascularis betegségek szempontjából. A III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencia (MKKK) is ennek megfelelően a legnagyobb cardiovascularis rizikójú csoportba osztotta azokat a betegeket, akiknél az eGFR 60 ml/p/1,73 m² alattinak bizonyult (3).

A későbbi vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a GFR romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a CKD prognózisát. Több mint 1,4 millió beteg adatainak elemzése azt mutatta, hogy a normális albuminuriához képest már a mérsékelt albuminuria esetén is megduplázódik a cardiovascularis halálozás a hagyományos tényezőkre és eGFR-re történt korrekció után is (4). Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés-táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a cardiovascularis megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetelek tekintetében, így 2012-ben ez vált általánosan elfogadottá a CKD beosztására (5). Ennek alapján a GFR szerint a korábbi öt helyett hat, az albuminuria alapján három stádiumot különböztettek meg. A hazai ajánlásban (6) a jelentős proteinuriacsoporton belül szükségesnek tartottuk elkülöníteni a különösen fokozott kockázatot jelentő nephroticus mértékű proteinuriát, amelyet a KDIGO-ajánlásból a betegek kis hányada és az egyszerűsítésre való törekvés miatt hagytak ki (1. táblázat). A kardiológia/lipidológiai irányelvekben azonban továbbra sem a kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat szerinti rizikóbeosztást alkalmazták a vesebetegek esetében.

CKD-ban a dyslipidaemia az átlagpopulációhoz képest gyakrabban és változatos formában jelentkezik a GFR romlásától és a proteinuria súlyosságától, illetve a diabetes mellitus jelenlététől és a vesepótló kezelés formájától függően. Vesebetegekben is igazolható az általános populációban elért eredmény, amely szerint a sztatinkezelés során az LDL-c 1 mmol/l-rel történő csökkentése körülbelül 20%-kal csökkenti a nagy cardiovascularis események öt éven belüli előfordulását. A már dializált betegekben azonban az eredmények szerényebbek a veseelégtelenséggel kapcsolatos speciális rizikótényezők által mediált nem atheroscleroticus kórképek miatt. A KDIGO 2013-ban kiadott irányelve ennek megfelelően az LDL-c-csökkentő kezelés alkalmazását javasolta célérték megjelölése nélkül minden 50 év feletti idült vesebetegben, valamint azon 50 év alattiakban, akiknél már korábban coronariabetegség, stroke vagy diabetes mellitus is igazolódott. Egyedül dializált betegekben nem tartotta indokoltnak a kezelés indítását, azonban a korábbi kezelés folytatását javasolta (7). Bár az ajánlást számos kritika érte elsősorban a követés hiánya miatt, a „fire and forget” stratégiát az ezt követő irányelvek lényegében átvették (8, 9).

A Magyar Nephrologiai Társaságban már 2002-ben kidolgoztunk egy ajánlást a CKD-ban alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan, amelyet 2010-ben módosítottunk (10). Ebben a később kiadott KDIGO-ajánlással szemben követést és célértékre történő kezelést fogalmaztuk meg, amelyet a jelenlegi nemzetközi kardiológiai/lipidológiai ajánlások is javasolnak. CKD-ben, más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan, cardiovascularis betegség hiánya esetén 2,5 mmol/l alatti LDL-c, már kialakult cardiovascularis betegség esetén 1,8 mmol/l alatti LDL-c elérését tartottuk kívánatosnak.

Az elmúlt évtizedben egyértelműen bebizonyosodott, hogy az LDL-c-nek központi patofiziológiai szerepe van a cardiovascularis kórképek kialakulásában és progressziójában, azonban az LDL-c-t csökkentő különböző gyógyszerek eltérő rizikócsökkentő hatásának magyarázata különböző volt. Korábban felmerült, hogy a sztatinek többi szerhez viszonyított előnyét részben a széles spektrumú pleiotrop hatásuk biztosítja. Az újabb metaanalízisek azonban ezt vitatják, és úgy tűnik, hogy a gyógyszerek kedvező hatása az elért LDL-c-csökkentő hatás nagyságától függ döntően (11). Az elmúlt években számos placebokontrollált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a sztatinkezeléshez hozzáadott ezetimib vagy antiproprotein-konvertáz szubtilizin/9-es típusú kexin (PCSK9) monoklonális antitestek tovább csökkentik érlemezsedéses betegek cardiovascularis kockázatát (12). Ezek a vizsgálatok egyértelműen azt jelezték, hogy minél alacsonyabbak az elért LDL-c-értékek, annál kisebb a jövőbeni cardiovascularis események kockázata, nincs alsó LDL-c-határérték vagy „J-görbe-hatás”. Ezen nagyon alacsony LDL-c-értékek klinikai biztonságossága is megnyugtatóan bizonyult, bár a hosszú ideig tartó követés eredményei még hiányoznak. Fentiek miatt először az ACC/AHA módosította korábbi álláspontját, 2019-es ajánlásában jóváhagyta a nem sztatinek hozzáadását igen nagy rizikó esetén, ha nem sikerül sztatinnal a 1,7 mmol/l-es értéket elérni (13). Ezt követően az ESC/EAS is módosította az LDL-c-célértékeket, és 2019-es ajánlásában a nagyon nagy rizikó kategóriában 1,4 mmol/l-es, a nagy rizikó kategóriában 1,8 mmol/l-es, a közepes rizikó esetén 2,6 mmol/l-es, alacsony rizikó esetén 3,0 mmol/l-es szint elérését javasolta (14). A VIII. MKKK is ezen értékek szerint módosította ajánlását 2020-ban (2. táblázat).

Bár az iránymutató klinikai ajánlások, így a 2019-es ESC/EAS is, feltüntetik a CKD-t a cardiovascularis rizikó értékelését módosító tényezők között, formálisan továbbra sem vonják bele sem a GFR-t, sem a proteinuriát a rizikószámításába. Ennek következtében vesebetegekben a jelenlegi rizikóbecslő táblázatok alapján előre jelzett kockázat jóval a megfigyelt kockázat alatt van. Erre irányuló törekvések azonban már vannak, például a NICE által 2018-ban javasolt QRISK algoritmus már figyelembe veszi a 60 ml/p/1,73 m² alatti eGFR-t. Ugyanígy a pitvarfibrilláció esetén jelenleg leginkább használt CHADS₂-score pontosítható, ha a 60 ml/p/1,73 m² alatti GFR-t figyelembe veszik: R₂CHADS₂ (15). A fehérjevizelés figyelembevétele – amely a CKD korai, I-II. stádiumainak felismerését legtöbbször biztosítja – azonban továbbra sem szerepel a nemzetközi nagy irányelvekben. Ennek következtében a lipidcsökkentő kezeléstől pontosan azok a vesebetegek eshetnek el, akiknél a kezelés a legnagyobb haszonnal járna. Az új bizonyítékok is megerősítették, hogy az atherogenesis kulcsfontosságú kezdeti eseménye az LDL-c-ben és más koleszterinben gazdag apolipoprotein-B-tartalmú lipoproteinek az artériás falon belüli retenciója (10). A humán mendeli randomizációs vizsgálatok azt is egyértelműen igazolták, hogy ennek következtében nemcsak az atheroscleroticus plakk-képződés és a cardiovascularis kórképek gyakorisága nő, hanem az idült vesebetegség is gyorsabban progrediál (16). Mindezeket figyelembe véve a 2020-as MKKK elfogadta a már az előző konszenzusra is benyújtott javaslatunkat (17), és vesebetegek esetében a rizikóbecslés alapjául a kombinált eGFR-fehérjevizelés táblázat alkalmazását javasolta.

1. táblázat. Idült vesebetegség beosztása a GFR és a fehérjevizelés alapján pontosan jelzi a cardiovascularis megbetegedések és halálozás kockázatát is

		Proteinuria/albuminuria stádium (módszer, mg/mmol)			
		P1, A1: normális ACR <3, TPCR <15	P2, A2: mérsékelt ACR 3–29, TPCR 15–49	P3, A3: jelentős ACR ≥30, TPCR ≥50	P3n: nephroticus TPCR ≥350
GFR stádium (ml/min/1,73 m ²)	G1: normális GFR >90	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G2: enyhén csökkent GFR 60–89	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G3a: mérsékeltén csökkent GFR 45–59	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
	G3b: közepesen csökkent GFR 30–44	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G4: súlyosan csökkent GFR 15–29	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G5: végstádiumú veseelégtelenség GFR <15	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

A zöld szín alacsony, a sárga mérsékelt, a narancs nagy, a piros igen nagy kockázatot jelent.
A cardiovascularis halálra vonatkozó korrigált kockázati arányok sorrendben: 1-1,5; 1,51-2,3; 2,31-3,7; >3,7.

2. táblázat. Hazai ajánlások által javasolt célértékek a lipidcsökkentő kezelésben

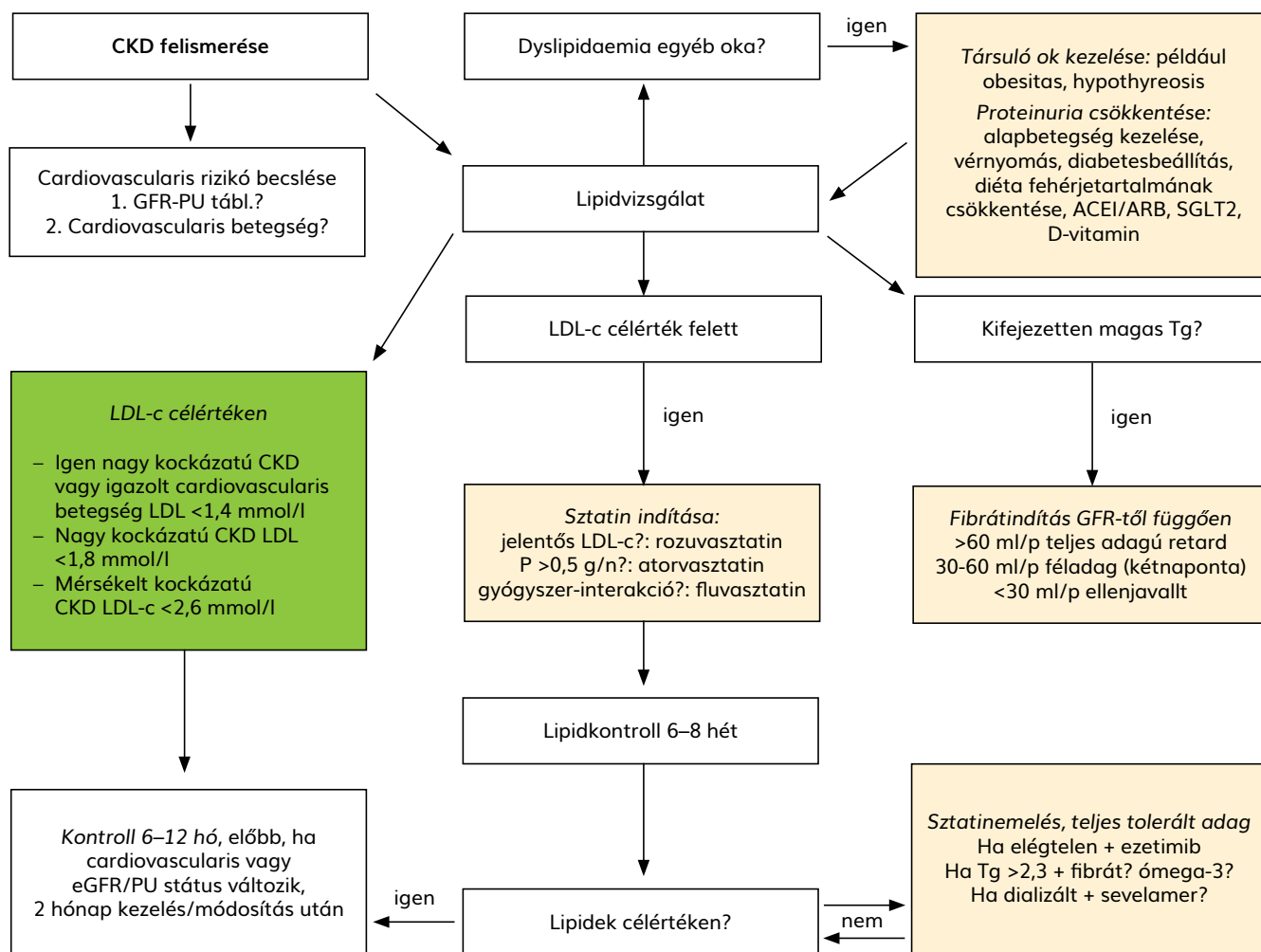
Rizikó kategóriák	MANET, 2010	MKKK, 2017	MKKK, 2020
Igen nagy kockázat	c <3,5 mmol/l, LDL-c <1,8 mmol/l	c <3,5 mmol/l, LDL-c <1,8 mmol/l	LDL-c <1,4 mmol/l és >50% ↓
Nagy kockázat	c <4,5 mmol/l, LDL-c <2,6 mmol/l	c <4,5 mmol/l, LDL-c <2,6 mmol/l	LDL-c <1,8 mmol/l és >50% ↓
Közepes kockázat			LDL-c <2,6 mmol/l
Alacsony kockázat			LDL-c <3,0 mmol/l
Két éven belül új akut ischaemia sztatinnal szembe			LDL-c <1,0 mmol/l

Az újabb, alacsonyabb LDL-c-célérték elérését a nagy hatékonyságú sztatinkezelésen túl jelenleg leginkább az ezetimib hozzáadásától remélhetjük, amelyet 90%-os ártámogatással javasolhatunk a sztatinnal célt el nem érő, illetve 25 ml/p/1,73 m² alatti eGFR-rel bíró vesebetegeinknek. Remélhetően hamarosan a vesebetegek számára is elérhetőek lesznek az újabb támadáspontú LDL-c-csökkentő készítmények. A monoklonális PCSK9-gátló antitestek már forgalomban vannak, igen magas árak korlátozza elérhetőségüket (18). Bár CKD-ben még nem történt dedikált vizsgálat velük, azonban az Odyssey-tanulmányok korábbi utólagos elemzése igazolta, hogy alirocumab a 30–59 ml/p/1,73 m² eGFR esetén is hatékony, 46-62%-os LDL-c-csökkentést tudott elérni korábbi major cardiovascularis eseményen átesett betegekben (19). Vesebetegekben az 1 mmol/l-es LDL-c-csökkentés a diabeteses betegekhez és a perifériás érbeteghez hasonló mértékben, 30%-ban csökkentette a rákövetkező cardiovascularis események kockázatát, amely jelentősen meghaladta a társbe-

tegségek nélküli betegek esetében megfigyelt 9%-os rizikócsökkentést. A Fourier tanulmány (amelyben kis számban ugyan, de CKD IV. stádiumú vesebetegek is részt vettek) utánvizsgálata hasonló következtetésre jutott; az evolucumab valamennyi eGFR-stádiumban konstans módon jelentősen csökkentette az LDL-c-t és a cardiovascularis eseményeket, sőt az összes eseményt tekintve az abszolút redukció a súlyosabb CKD esetén numerikusan még nagyobb is volt (20).

Az LDL-c csökkentésén túl az elmúlt években ismét felmerült az egyéb lipidfrakciók befolyásolásának lehetséges szerepe a cardiovascularis rizikó mérséklésére. A magas trigliceridszint csökkentésének jótékony hatását azonban multicentrikus, véletlen besorolásos vizsgálatokban korábban egyértelműen nem sikerült bizonyítani. A REDUCE-IT vizsgálatban több mint 8000, sztatinnal kezelt beteg közel öt éves követése során a napi 4 g ekozapent-etilt is kapókban 34%-kal alacsonyabb volt a cardiovascularis halálozás rizikója a placebo kapókhoz képest (21).

1. ábra. Lipidcsökkentő kezelés javasolt algoritmus a idült vesebetegségben



CKD = idült vesebetegség; CV = cardiovascularis; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol; eGFR = számított glomerulusfiltrációs ráta; PU = proteinuria; Tg = triglicerid; gysz. = gyógyszer; ACEI/ARB = angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor/angiotenzin2-receptor-blokkoló; SGLT2 = nátrium-glükóz kotranszporter2-gátló

Az ezt megelőzően, 2019-ben megjelent 49 megbízható vizsgálatot korrekten feldolgozó metaanalízisben minden egyes 1 mmol/l-es trigliceridszint-csökkentés 16%-os cardiovascularis rizikócsökkenést igazolt (22). A mendeli randomizációs vizsgálatok szintén ok-okozati kapcsolatot jeleznek a trigliceridszint és a cardiovascularis megbetegedések közt (23). Bár ezekben a vizsgálatokban a vesebetegek továbbra is alulreprezentáltak voltak, nemrégben megjelent a CKD-ban mérföldkövet jelentő SHARP vizsgálat ilyen szempontú utóelemzése. A több mint kilencezer, részben kezdettől már dializált beteg adatainak feldolgozása egyértelműen azt igazolta, hogy az athero-

scleroticus események gyakorisága egyenes, míg a nem atheroscleroticus kimenetelek fordított összefüggést mutatnak az apo-B-vel, trigliceridszinttel, triglicerid/HDL-c hányadossal, és a trigliceridgazdag lipoprotein-koleszterollal (24). Ezek az adatok azt jelzik, hogy az előrehaladottabb stádiumú vesebetegségben jellemző hypertriglyceridaemia kezelésével is érdemes foglalkozni, mert ezáltal is csökkenteni lehet a betegek excesszív cardiovascularis halálozását.

A fent említett, az elmúlt évtizedben megismert új vizsgálatok és új ajánlások indokolják a korábbi MANET-ajánlásunk módosítását, amelynek javasolt algoritmusát az 1. ábra tartalmazza.

Irodalom

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(S1):S1-S266.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(S3):I-IV.S1-91.
3. Pados Gy, Farsang Cs, Kiss I, Szollár L. Újdonságok a III. Magyar Cardiovascularis Konszenzus Konferencián. *Hypertonia Nephrologia* 2007;11:289-96.
4. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
5. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl1):1-150.
6. Máttyus J, V. Oláh A, Nagy J, Siska A, Wittmann I, Reusz Gy, et al. A felnőttkori idült vesebetegség felismerése és beosztása a számított GFR és a fehérjevizelés vizsgálatával. <https://bit.ly/3yhWYLT>
7. Wanner C, Tonelli M and the 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. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>
8. Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014;19:663-6. <https://doi.org/10.1111/nep.12320>
9. Heine GH, Eller K, Stadler JT, et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther* 2020;207:107459. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107459>
10. Máttyus J, Paragh Gy. Javaslat a hyperlipidaemia kezelésére idült vesebetegségben. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14:121-5.
11. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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. *European Heart Journal* 2017;38,2459-72.
12. Paragh Gy, Karádi I. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* 2021;19:27-33.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
15. Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J* 2015;8:226-31. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv006>
16. Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Impact of LDL cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1465-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.037>
17. Máttyus J, Balla J. A fehérjevizelés és a GFR nélkül nem korrekta cardiovascularis rizikó becslése. *Metabolizmus* 2021;19:44-8.
18. Schmit D, Fliser D, Speer T. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1266-71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz122>
19. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:1397-408. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>
20. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
21. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019;140:1308-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>
22. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 patients randomized in the United States. *Circulation* 2020;141:367-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044440>
23. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. UCLEB consortium: Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz571>
24. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington W, et al. SHARP Collaborative Group: Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:47-60. <https://doi.org/10.2215/CJN.07320619>