

Vitamina E y tocotrienoles en la enfermedad renal crónica, ¿cumplen alguna función?*

Vitamin E and Tocotrienols in Chronic Kidney Disease, is There a Role?

CITACIÓN: Khosla, P. Vitamina E y tocotrienoles en la enfermedad renal crónica, ¿cumplen alguna función? *Palmas 40* (Especial, Tomo II), 211-221.

PALABRAS CLAVE: vitamina E, tocotrienoles, ERC, ECV, estudio PATCH.

KEYWORDS: Vitamin E, tocotrienols, ERC, ECV, PATCH study.

*Artículo original recibido en inglés, traducido por Carlos Alberto Arenas.



PRAMOD KHOSLA

Departamento de Nutrición y Ciencias Alimentarias de Wayne State University
Department of Nutrition and Food Science Wayne State University
Estados Unidos/United States

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema global de salud. Es una reducción progresiva de la función glomerular que produce una acumulación de toxinas y desechos. En etapa 5, que conduce a la Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD, por su sigla en inglés), requiere diálisis o trasplante de riñón. Los pacientes en diálisis tienen un bajo índice de supervivencia atribuible a la enfermedad cardiovascular (ECV) avanzada. La mayor incidencia de ECV se produce en parte por la dislipidemia (alto triacilglicerol en plasma y bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad), y por una creciente inflamación y estrés oxidativo. La diabetes y la hipertensión son dos de los principales factores de riesgo de la ERC. Además, los pacientes de ESRD tienden a sufrir de malnutrición y es común el gasto de energía proteica. Mientras los niveles bajos de colesterol HDL son comunes, existen varias pruebas que sugieren que la funcionalidad de las partículas HDL puede ser más importante que los niveles en sí. Se han evaluado varios nutraceuticos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en pacientes de ESRD, inclusive la vitamina E. Los ensayos con estos

últimos han producido resultados mixtos. Un estudio piloto realizado por nuestro grupo demostró que los suplementos de tocotrienol mejoraban la dislipidemia. La investigación sobre Tocotrienoles de Palma en Hemodiálisis Crónica (PATCH, por su sigla en inglés) es un estudio multinacional doble ciego en curso, con control de placebo, que evalúa la suplementación con TT en pacientes en diálisis. En este artículo presentamos la actualización del estudio PATCH, además de la revisión de investigaciones sobre la vitamina E.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem. CKD is a progressive decline in glomerular function resulting in the accumulation of toxins and waste products. CKD Stage 5 leading to End Stage Renal Disease (ESRD) - necessitates dialysis or a kidney transplant. Patients on dialysis have poor survival rates attributable to accelerated cardiovascular disease (CVD). The higher incidence of CVD results in part from dyslipidemia (high plasma triacylglycerol and low levels of high density lipoprotein cholesterol) and increased inflammation and oxidative stress, diabetes and hypertension are two principal risk factors for CKD. Additionally ESRD patients tend to be malnourished and protein energy wasting is common. While low HDL levels are common, several lines of evidence suggest that the functionality of HDL particles may be more important than actual levels. Several nutraceuticals with antioxidant and anti-inflammatory properties have been evaluated in ESRD patients, including vitamin E. Trials with the latter have produced mixed results. A pilot study from our group showed that tocotrienol supplementation improved dyslipidemia. The Palm Tocotrienols in Chronic Hemodialysis (PATCH) study is an ongoing doubleblind, placebo-controlled multi-national study assessing TT supplementation in dialysis patients. An update on the PATCH study as well as review on the vitamin E studies will be presented at the meeting.

□

La definición funcional de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se basa ya sea, en una reducción en la función y/o en daño renal. Una tasa estimada de filtración glomerular (ETFG) de $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, durante más de tres meses con o sin daño renal, es indicativo de ERC. La pérdida de función renal resulta en aclaramiento renal reducido y en la acumulación de toxinas urémicas, tales como productos finales de glicación avanzada, especies de oxígeno reactivo y citocinas proinflamatorias. Según la Fundación Nacional del Riñón (NKF, por su sigla en inglés), entre 10 y 13 % de la población mundial sufre de ERC. La falla renal, también llamada etapa 5, se define como una ETFG menor a 15 mililitros por minuto. En esta fase, la función renal está severamente comprometida y se asocia con anormalidades de líquidos, electrolitos y hormonas metabólicas. La enfermedad renal terminal (ERT), si bien no es un diagnóstico médico real, se refiere a un paciente tratado con terapia de sustitución, como diálisis o trasplante de riñón. La reducción en la ETFG se asocia con tasas significa-

tivamente más altas de mortalidad cardiovascular y por toda causa (Figura 1).

La enfermedad cardiovascular (ECV), la principal causa de muerte en los Estados Unidos y la mayoría de los países desarrollados, representa aproximadamente el 39 % de fallecimientos entre personas con diálisis. La mayoría de individuos con ERC morirán de complicaciones cardiovasculares, en vez de por el progreso a ERT. La enfermedad cardíaca arteriosclerótica (ECA), seguida del infarto agudo de miocardio (IAM), están entre las principales causas de ECV en las poblaciones en diálisis y de trasplante (Figura 2).

Los factores que contribuyen al progreso de la ECV pueden incluir múltiples causas que inciden en un mayor riesgo de estrés oxidativo e inflamación. Los factores dialíticos, como la biocompatibilidad con las membranas de diálisis y el tipo de acceso vascular, pueden resultar en la activación de los leucocitos circulantes y la liberación consecutiva de citocinas. Una reducción en la función renal, que lleve a la acumulación de toxinas urémicas y a

un aclaramiento reducido de citocinas, contribuye a una disminución en el apetito. Esta reducción de la ingesta calórica, junto con la demanda de mayor necesidad de nutrientes, puede dar lugar a un déficit de estos, un criterio de pérdida de proteínas y energía. La disminución en la ingesta de antioxidantes exógenos y los sistemas de defensa antioxidantes

endógenos comprometidos, junto con un aumento del estrés oxidativo, han sido relacionados con el desarrollo de ECV. Las comorbilidades comunes entre la población con ERC, tales como infección e insuficiencia cardíaca congestiva, así como dislipidemia, también juegan un papel en la fisiopatología de la ECV (Figura 3).

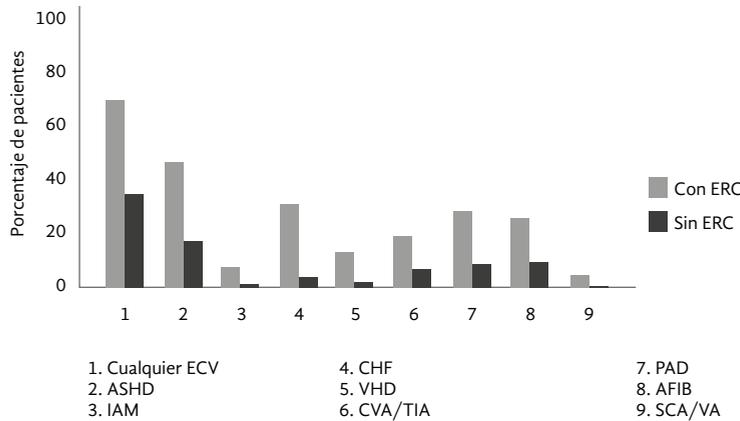


Figura 1. Tasas de mortalidad cardiovascular asociadas con la ETRG.

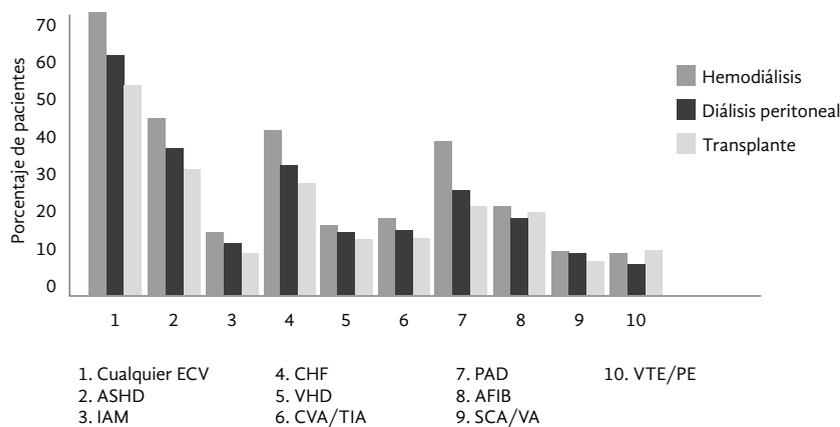


Figura 2. Principales causas de ECV en las personas en diálisis y trasplante. ART 55.

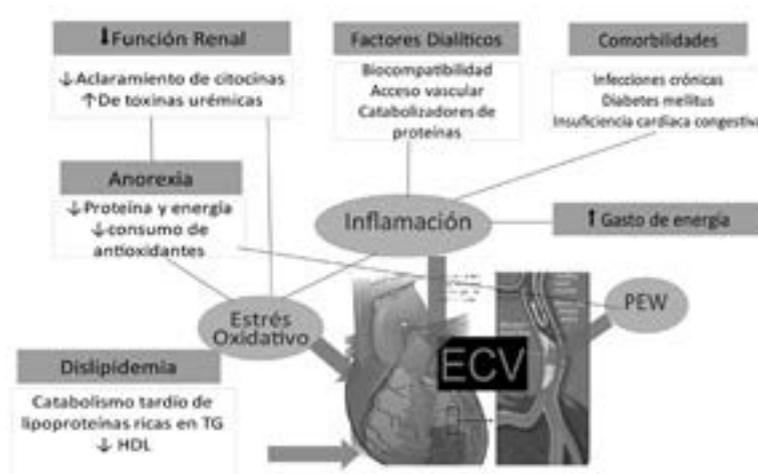


Figura 3. Fisiopatía de ECV en ERC/ERT.

El mayor riesgo de desarrollar ECV en pacientes con ERC/ERT puede atribuirse a factores de riesgo, tanto tradicionales como no tradicionales (Figura 4). Estos últimos reflejan la fisiopatología subyacente de la ERC, es decir, inflamación, acumulación de toxinas urémicas, malnutrición, estrés oxidativo, disfunción endotelial y metabolismo mineral alterado. Tres de estos factores de riesgo, dislipidemia, inflamación y estrés oxidativo, se ven afectados por los tocotrienoles (TCT).

Los tocotrienoles han demostrado tener efectos cardioprotectores mediados por mejoras en los marcadores del metabolismo del colesterol, así como propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. También se han visto resultados positivos con tocotrienoles en casos de cáncer, diabetes mellitus y procesos neurodegenerativos, utilizando tanto modelos *in vitro* como en animales. Un estudio inicial en pacientes con accidente cerebrovascular encontró efectos beneficiosos (Figura 5).

La vitamina E es un grupo de ocho compuestos

hidrófobos y liposolubles que se encuentran en varias fuentes alimentarias, tales como aceites vegetales, semillas, nueces, frutas y verduras. Existe como tocoferol o TCT, cada una con cuatro isómeros (α , β , γ y δ), diferentes en el estado de metilación del anillo cromano. Las cadenas laterales de tocoferol (saturado) y tocotrienol (insaturado), proporcionan las diferencias funcionales entre los dos. La cadena lateral insaturada de tocotrienoles permite una mejor penetración de sus isómeros en el tejido, así como una mejor distribución en la membrana celular.

Varios estudios previos han intentado evaluar las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y generales de los tocoferoles en pacientes con ERC (Tabla 1). Los resultados no han sido concluyentes. Los tocoferoles mixtos y el ácido lipoico no impactaron los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo durante seis meses, mientras que los suplementos de 400 IU / día de vitamina E y de ácidos grasos $\omega - 3$ disminuyeron el puntaje de la valoración global subjetiva (SGA, por su sigla en inglés). Los tocoferoles administrados como parte de una bebida de proteína, mejoraron

Figura 4. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales.

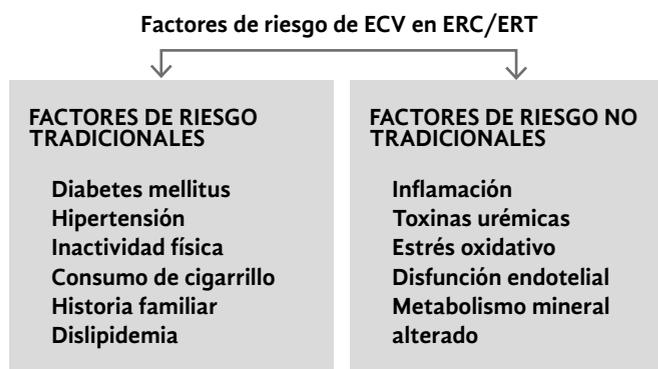
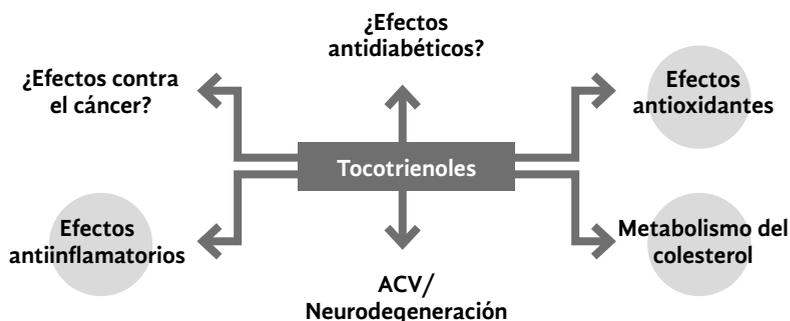


Figura 5. Efectos beneficiosos de los tocotrienoles.



los puntajes tanto de SGA como de malnutrición-inflamación. Recientemente, se demostró que 300 mg de vitamina E mejoraban el flujo de colesterol en un periodo de 12 semanas. Un meta-análisis limitado (Figura 6) evidenció que la suplementación con vitamina E estaba asociada con una mejora significativa pero modesta, en el marcador inflamatorio, la proteína C reactiva (PCR).

Los tocotrienoles se encuentran en varios aceites vegetales generalmente como mezclas. El aceite de palma es una fuente rica en estos (los del aceite de achiote son >90 % (δ) TCT). Además de poseer una

mayor capacidad antioxidante que los tocoferoles, el TCT también ha demostrado reducir los niveles de varias citocinas y marcadores inflamatorios. Adicionalmente, inhibe la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol, que es el objetivo de los medicamentos con estatinas. Estudios *in vitro* han revelado que el TCT altera la expresión génica de varios tipos de moléculas. Es interesante el hecho de que diversos marcadores inflamatorios, elevados en los pacientes con hemodiálisis, se han visto reducidos con TCT según lo demostrado en algunos informes publicados (Figura 7). En un estudio piloto de nuestro grupo, an-

Tabla 1. Estudios con vitamina E (tocoferol).

Estudios con vitamina E (tocoferol)	
Estudios previos han intentado evaluar las propiedades antioxidativas, antiinflamatorias y nutricionales en general de TCT.	
El Estudio PATH (2014) no encontró impactos sobre los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo con TCP mezclado (555 lu/d) y ácido α -lipoico. 6 mos, 175 pax/periodo de prueba (Himmelfarb <i>et al.</i> , 2014).	
Asemi <i>et al.</i> (2016) encontraron que los complementos de vitamina E (400 lu/d) y w3 reducen el puntaje SGA, la insulina y la glucosa, pero no tienen efectos en los lípidos. 12 semanas, 30 pax/periodo de prueba.	
Sohrabi <i>et al.</i> (2016) evaluaron una bebida basada en proteínas de suero lácteo con TCP (600 lu/d) y encontraron mejoras en los puntajes SGA y MIS. 8 semanas, 23 pax/periodo de prueba.	
La vitamina E (TCP) también ha sido evaluada mediante el recubrimiento de membranas del dializador para evaluar la eficiencia del procedimiento de diálisis (es decir, para prevenir el taponamiento del dializador) (Islam <i>et al.</i> , 2016).	
Mune <i>et al.</i> (2018) encontraron que 300 mg de vitamina E mejoraban la capacidad de salida del colesterol en 12 semanas.	

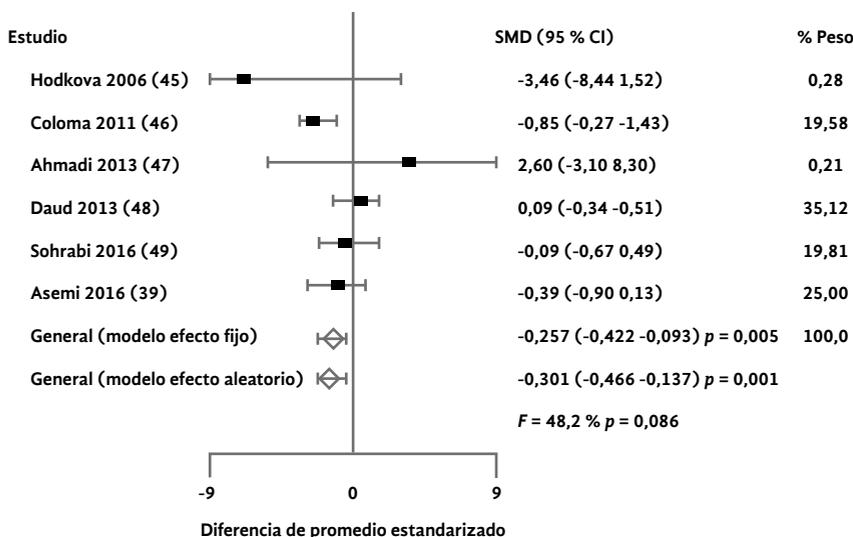
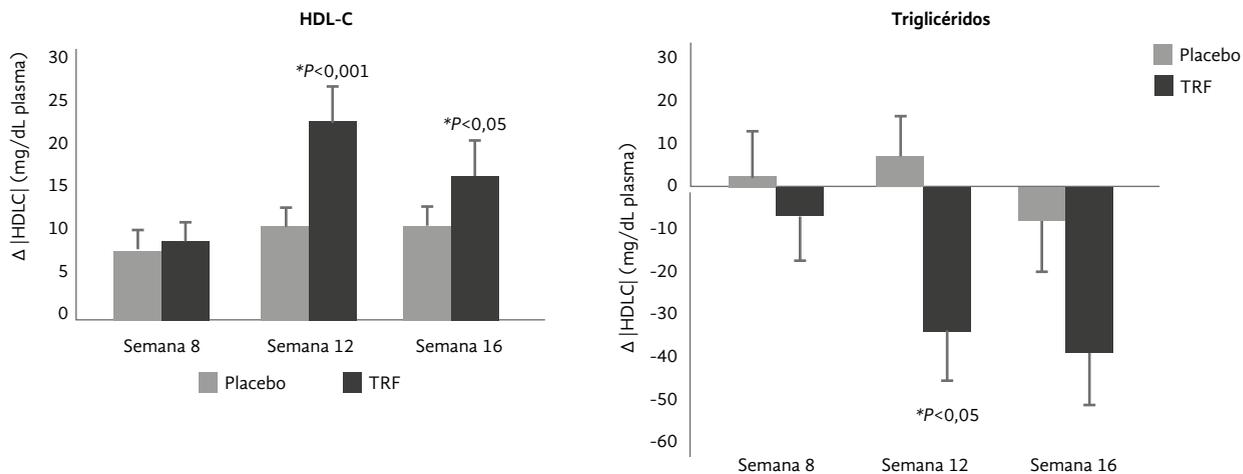


Figura 6. Promedio de cambios en PCR después de suplementos de vitamina E en pacientes en HD (Khor *et al.*, 2018).

Figura 7. La fracción rica en tocotrienol mejora el perfil lipídico en pacientes con ERT (Daud *et al.*, 2013).



teriormente reportamos que la suplementación con una fracción rica en tocotrienoles (TRF) mejora los parámetros lipídicos en pacientes con hemodiálisis en un periodo de 16 semanas.

El perfil de lipoproteínas en pacientes con ERC se caracteriza por mayores concentraciones de triglicéridos y niveles de colesterol VLDL, mientras que los de HDL-C son bajos. Los restos de IDL y quilomicrones pueden ser más altos, en tanto que los niveles de colesterol total y LDL tienden a ser normales o incluso a reducirse. De hecho, estos niveles menores de colesterol pueden asociarse con una mayor mortalidad (atribuida a la malnutrición o inflamación), llevando al “fenómeno de la epidemiología inversa”. Los pacientes con ERC también tienen un transporte de colesterol reverso deteriorado, de modo que el perfil lipídico adverso puede dar lugar a cambios funcionales en las partículas de lipoproteínas que reflejen el entorno inflamatorio. Bajo tales condiciones, los niveles de colesterol HDL en sí mismos no predicen el riesgo de ECV, en cambio, las modificaciones inducidas por la ERC en el HDL pueden ser más importantes.

Respecto a lo anterior, Moradi *et al.* (2014) documentaron que los niveles bajos (<30 mg/dL) y elevados (>60 mg/dL) de HDL-C en una cohorte de pacientes en hemodiálisis, estaban asociados con una mayor mortalidad cardiovascular y por toda causa,

en un periodo de tres años. El gran conjunto de datos fue obtenido de los registros de un proveedor principal de servicios de diálisis. Sin embargo, estos cambios podrían haberse atribuido en parte al procedimiento de diálisis en sí mismo. Un estudio posterior de Chang *et al.* (2018) examinó los cambios de HDL-C, seis meses después del inicio de diálisis con mortalidad por todas las causas. Se observaron mayores índices de riesgo en los sujetos que experimentaron tanto reducciones (-5 mg/dL) como aumentos (+7 mg/dL) en HDL-C.

Estas observaciones pueden reflejar las características subyacentes de dislipidemia en pacientes con ERC (Figura 8). La ERC es un gran factor de riesgo para ECV, que representa la mayor tasa de mortalidad en la ERC. En pacientes con ERC, los niveles de HDL grande que tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias se reduce. Por el contrario, el HDL pequeño y proaterogénico aumenta debido a la disminución del nivel de enzimas antiaterogénicas, como la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), PON 1 y NO. Estos cambios en los niveles de HDL grande y pequeño afectan el transporte reverso del colesterol (TRC), un proceso que remueve el exceso de este en las arterias.

Entre las partículas grandes y pequeñas de HDL, se sabe que la grande promueve el colesterol reverso, mientras que se ha reportado que la pequeña obstruye

el proceso. Por lo tanto, durante la ERC, el TRC se ve afectado debido a un aumento en las HDL pequeñas y una reducción en las grandes, lo que eleva el riesgo de ECV. Adicionalmente, la ERC causa un incremento en el nivel de triglicéridos en plasma, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, por su sigla en inglés) y las partículas pequeñas y densas de LDL, así como la lipoproteína aterogénica (a) Lp- (a). Las partículas pequeñas y densas de LDL pueden entrar en la íntima arterial a través de la infiltración de la pared del vaso. Al quedar atrapadas son altamente susceptibles a la modificación oxidativa que puede promover la formación de ateroma. Así mismo, en la ERC, la Lp- (a) que generalmente es degradada por el riñón, también puede acumularse en las lesiones ateroscleróticas, lo que aumenta el riesgo de ECV en pacientes con ERC.

El eflujo de colesterol es el primer paso en el TRC e implica tomar el oxidado de la íntima arterial, llevarlo a los macrófagos y liberar el exceso en partículas de HDL. El eflujo de colesterol alterado causa la acumulación del exceso en los macrófagos, formando células espumosas, que inician la aterosclerosis. La captación de LDL modificado se produce a través de los receptores de afluencia de colesterol, tales como CD 36 y SRA1. Una vez que es llevada a los macrófagos, las LDL oxidadas se catabolizan en los lisosomas en los macrófagos. Luego, la lipasa ácida lisosomal descompone los ésteres de colesterol en las partículas de LDL, en colesterol libre y ácidos grasos. Posteriormente, la acil coenzima A lo convierte en ésteres

de colesterol: aciltransferasa (ACAT 1) en el retículo endoplásmico (RE) del macrófago. Una hidrólisis secundaria de los ésteres de colesterol a colesterol, tiene lugar a través de hidrolasas de ésteres de colesterol neutrales, y el liberado es eliminado de los macrófagos a través de los transportadores dependientes de ATP, ABCA1 y ABCG1, y el receptor del eliminador SR-BI. El colesterol libre se acepta principalmente de ABCG1 y SRB1 en partículas grandes de HDL-2 maduras; mientras que las partículas de Apo-A1 y pequeñas HDL-3 son las principalesceptoras de colesterol libre de ABCA1. Al recibir colesterol en HDL-3 naciente y pequeña, HDL-3 activa LCAT que es una enzima que convierte el colesterol en ésteres de colesterol. Esto limpia el espacio superficial en pequeñas partículas HDL-3 nacientes para aceptar más colesterol libre y convertirlo en partículas HDL-2 esféricas, mucho más grandes. Luego, los ésteres de colesterol, en partículas de HDL-2, son intercambiados por triglicéridos en partículas de LDL/VLDL mediante CETP. Las HDL-2 ricas en colesterol y triglicéridos son captadas por los receptores SRB1, que también están presentes en los hepatocitos. En el hígado, el colesterol transportado por HDL-2 se desesterifica y se secreta en la bilis, y se excreta.

En la ERC, el TRC se ve afectado en varias etapas. Se ha reportado que los pacientes con ERC tienen niveles plasmáticos significativamente inferiores de receptores de colesterol, como Apo-AI y el de HDL en plasma. Los bajos niveles de HDL en estos pacientes, se pueden atribuir a uno mayor de CETP.

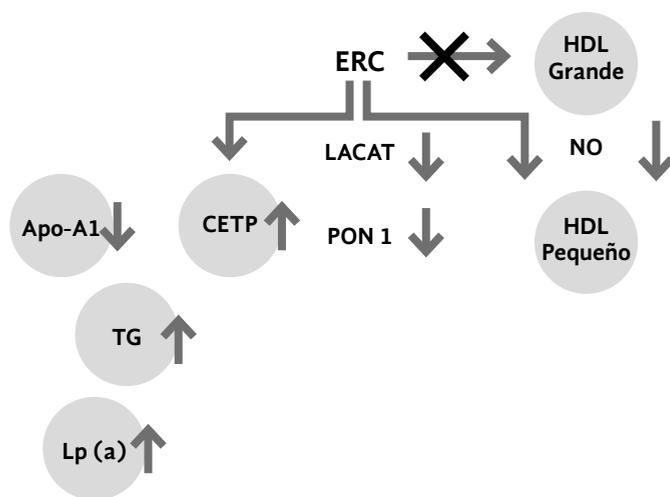


Figura 8. Dislipidemia en la ERC (Reiss *et al.*, 2015).

Se sabe también que estos pacientes presentan una deficiencia y función reducida de LCAT, lo que impide la conversión de HDL-3 pequeña y densa en HDL-2 más grande. Más importante aún, HDL-3 es degradada principalmente por el riñón. Entonces, la ERC puede darse a acumulación de HDL-3, que tiene propiedades proinflamatorias y prooxidantes. Por otra parte, debido a la actividad reducida de LCAT, la ERC puede reducir HDL-2 con propiedades antiinflamatorias y antioxidativas. Por lo tanto, un nivel reducido de HDL en la ERC puede aumentar el riesgo de aterosclerosis. Según los hallazgos anteriores de nuestro laboratorio, la suplementación de pacientes con ERC con TRF aumentó los niveles plasmáticos de Apo-A1 y HDL, y disminuyó los de triglicéridos y los de CETP, lo que sugiere el posible papel antiaterogénico de la TRF en el manejo de la ECV. Utilizando un modelo *in vitro*, exploramos más su efecto sobre el eflujo de colesterol (Figura 9).

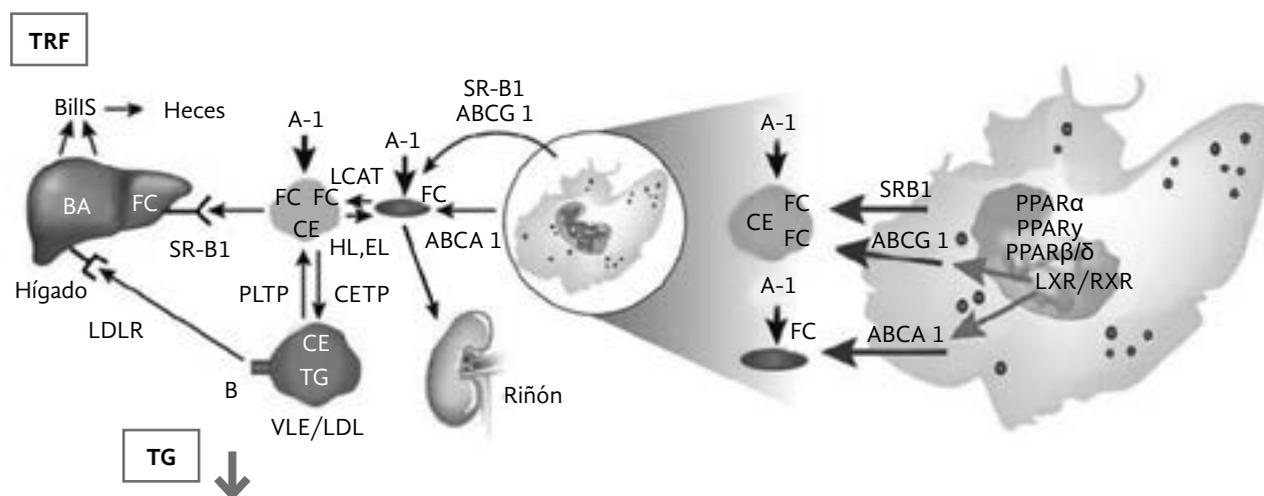
PPAR- γ actúa como un regulador clave de los genes de influjo (SRA1, CD 36) y eflujo (ABCA1, ABCG1 y SRB1) del colesterol. Se sabe que el aumento de la expresión PPAR- γ incrementa el CD 36, mientras que disminuye la expresión de SRA1 y causa que no haya un influjo neto hacia los macrófagos. Además, se conoce que PPAR- γ eleva la expresión de ABCA1, ABCG1 y SRB1. Por lo tanto, colectivamente,

se cree que la inducción de PPAR- γ aumenta el eflujo neto de colesterol de los macrófagos. La inducción de ABCA1 Y ABCG1 a través de PPAR- γ se produce con la inducción de otro gen, LXR- α , que está más abajo que PPAR- γ pero más arriba que ABCA1 Y ABCG1. Por lo tanto, la expresión alterada de estos genes también puede llevar a un eflujo reducido de colesterol (Figura 10).

Para probar los efectos de la TRF (en forma aislada, con cápsulas de estudio especialmente fabricadas) sobre el eflujo de colesterol, utilizamos un modelo de células de ratón bien establecido: macrófagos J774A1. Estas fueron tratadas con 8 y 16 $\mu\text{g/ml}$ de TRF y placebo durante 24 y 48 horas. El placebo contenía aceite de germen de trigo como el componente principal. El efecto de la TRF en la expresión génica de CD36, ABCA (genes de influjo de colesterol), ABCA1, ABCG1, SRB1 (genes de eflujo de colesterol), PPAR- γ , LXR- α , se evaluó mediante PCR en tiempo real. Los resultados sugirieron un aumento significativo dependiente del tiempo en SRB1 y la expresión del gen PPAR- γ , y una disminución importante dependiente del tiempo en la expresión del gen SRA1 cuando las células se trataron con TRF. En contraste, no se detectó ningún cambio en las células manejadas con placebo (Figura 11).

Se observaron efectos adicionales con PPAR- γ , CD-36, SRB1, ABCA1 y SRA1, mientras que no se

Figura 9. Efecto de los tocotrienoles en el transporte reverso del colesterol (Gutstein *et al.*, 2012).



identificó ninguno significativo en la expresión génica de LXR- α y ABCG1. En conjunto, el aumento de PPAR- γ debido a la TRF, puede causar que no haya una captación neta de colesterol en los macrófagos al incrementar el gen CD36 y disminuir los SRA1. Además, el aumento de la expresión de SRB1 a través de TRF, puede promover el eflujo de colesterol mediado por SRB1. Por lo tanto, como efecto colectivo, la TRF

puede elevar el eflujo neto de colesterol (Figura 12). Estas mismas cápsulas de TRF se están evaluando actualmente, como parte de un estudio multicéntrico controlado con placebo y doble ciego, en cientos de pacientes con ERT. Los puntos finales primarios incluyen la evaluación de los efectos de la TRF sobre la inflamación y la dislipidemia, incluido el impacto en el transporte reverso del colesterol.

Figura 10. Efecto de PPAR-gamma en el eflujo e influjo de colesterol (Duval *et al.*, 2002).

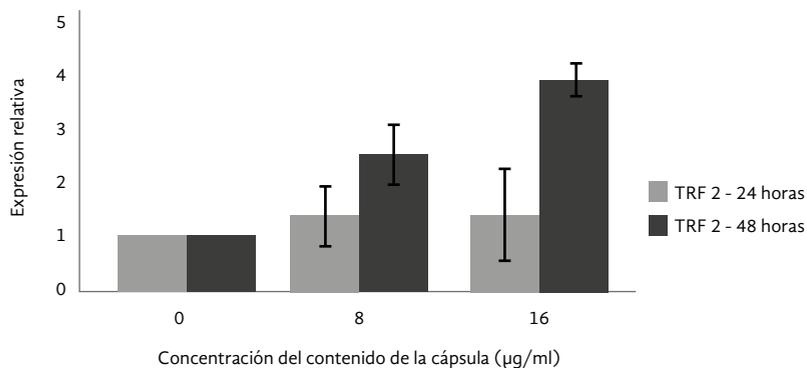
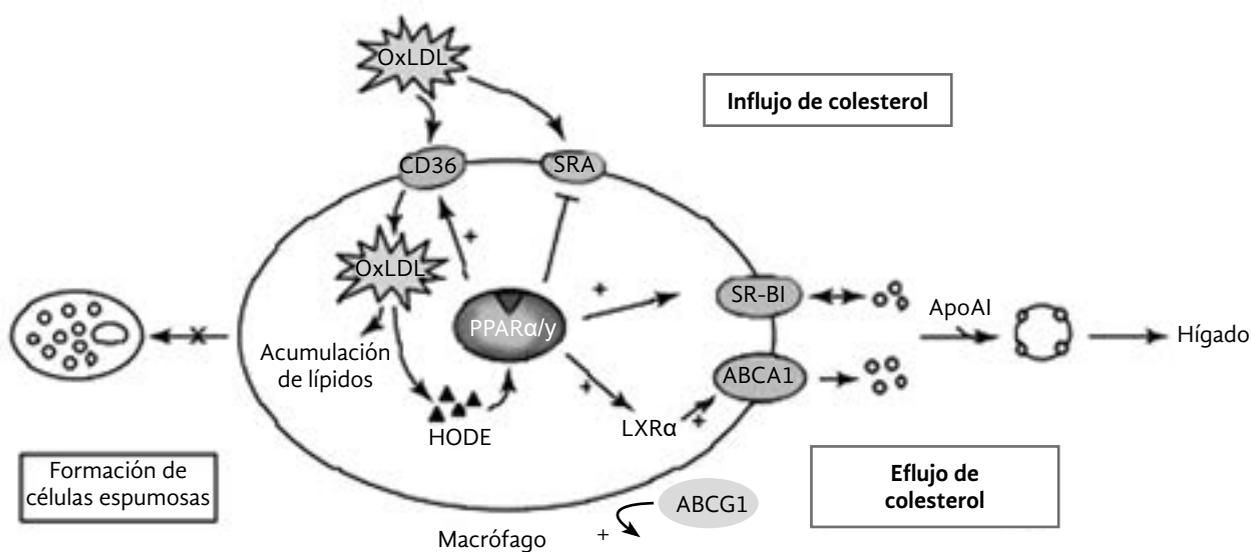
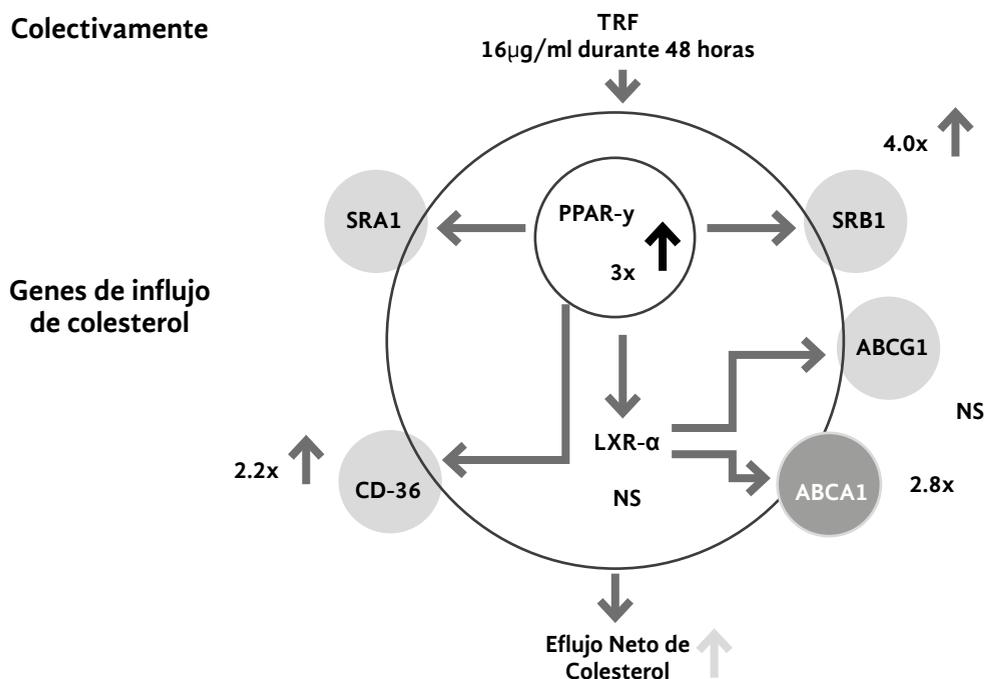


Figura 11. TRF-2 aumentó la expresión del gen SRB1.

Figura 12. Efectos de TRF en los genes de influjo y eflujo de colesterol en macrófagos.



Referencias

- Asemi, Z., Soleimani, A., Bahmani, F., Shakeri, H., Mazroii, N., Abedi, F., Fallah, M., Mohammadi, A.A., & Esmailzadeh, A. (2016). Effect of the omega-3 fatty acid plus vitamin E supplementation on subjective global assessment score, glucose metabolism, and lipid concentrations in chronic hemodialysis patients. *Molecular Nutrition & Food Research*, *60*, 390-398.
- Chang, T. I., Streja, E., Soohoo, M., Ko, G. J., Rhee, C. M., Kovesdy, C. P., Kashyap, M. L., Vaziri, N. D., Kalantar-Zadeh, K., & Moradi, H. (2018). Increments in serum high-density lipoprotein cholesterol over time are not associated with improved outcomes in incident hemodialysis patients. *Journal of Clinical Lipidology*, *12*(2), 488-497.
- Daud, Z. A., Tuibie, B., Sheyman, M., Osia, R., Adams, J., Tubie, S., & Khosla, P. (2013). Vitamin E tocotrienol supplementation improves lipid profiles in chronic hemodialysis patients. *Vascular Health Risk Management*, *9*, 747-761.
- Duval, C., Chinetti, G., Trottein, F., Fruchart, J. C., & Staels, B. (2002). The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends in Molecular Medicine*, *8*(9), 422-430.
- Gutstein, D. E., Krishna, N., Jhons, D., Sursk, H. K., Dansky, H. M., Shah, S., Mitchel, Y. B., Arena, J., & Wagner, J. A. (2012). Anacetrapib, a novel CETP inhibitor: pursuing a new approach to cardiovascular risk reduction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *91*(1), 109-122.
- Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Ellis, C., Wu, P., Shintani, A., Dalal, S., Kaplan, M., Chonchol, M., & Hakim, R. M. (2014). Provision of Antioxidant Therapy in Hemodialysis (PATH): A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, *25*(3), 623-633.

- Islam, M. S., Hassan, Z. A., Chalmin, F., Vido, S., Berrada, M., Verhelst, D., Donnadieu, P., Moranne, O., Esnault, V. L. (2016). Vitamin E-Coated and Heparin-Coated Dialyzer Membranes for Heparin-Free Hemodialysis: A Multicenter, Randomized, Crossover Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(5), 752-762.
- Khor, B. H., Narayanan, S. S., Sahathevan, S., Gafor, A. H. A., Daud, Z. A. M., Khosla, P., Sabatino, A., Fiaccadori, E., Chinna, K., & Karupaiah, T. (2018) Efficacy of Nutritional Interventions on Inflammatory Markers in Haemodialysis Patients: A Systematic Review and Limited Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(4),397. doi:10.3390/nu10040397.
- Moradi, H., Streja, E., Kashyap, M. L., Vaziri, N. D., Fonarow, G. C., & Kalantar-Zadeh, Z. (2014). Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(8), 1554-1562.
- Mune, M., Uto-Kondo, H., Iteya, I., Fujii, Y., Ikeda, S., & Ikewaki, K. (2018). Vitamin E supplementation improves high-density lipoprotein and endothelial functions in end-stage kidney disease patients undergoing hemodialysis. *Clinical Nephrology*, 90(3), 212-221.
- Sohrabi, Z., Eftekhari, M. H., Eskandari, M. H. Rezaianzadeh, A., & Sagheb, M. M. (2016). Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(1), 122-130.
- Reiss, A. B., Voloshyna, I., De Leon, J., Miyawaki, N., & Mattana, J.. (2015). Cholesterol Metabolism in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(6), 1071-1082.