

[ARTIKEL REVIEW]

SMALL DENSE LDL AS INDICATORS OF DIABETIC NEPHROPATHY PREVENTION EFFORTS TO PATIENT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Giok Pemula

Faculty of Medicine, Lampung University

Abstract

Diabetic nephropathy (ND) is one of the complications of diabetes mellitus (DM) in the kidney which ended in kidney failure. It is the 6th leading cause of death in western countries. In 2005, Ditjen Yanmed Depkes RI showed that DM is ranked top among other metabolic diseases, the number of events around 42,000 cases and caused the death of about 3,316 people. The early stages of the pathogenesis of ND, the formation of advanced glycosylation end products (AGEs) in the kidney causes crosslinks so interstitium and plasma proteins are not glycosylated trapped. Trapping of small dense low-density lipoprotein (sd-LDL), causing this protein cannot be pushed out of the walls of blood vessels and promote the deposition of cholesterol in the intima. AGEs also cause the migration of monocytes, release of cytokines and growth factors from macrophages, increased endothelial permeability, fibroblasts and smooth muscle cells and extracellular matrix synthesis which can affect the structure and function of the glomerular capillaries in the kidney to form glomerulosclerosis. This situation will reduce the blood flow resulting in glomerular basement membrane permeability changes that marked the onset of albuminuria. Sd-LDL levels in patients with type 2 diabetes with the incidence of atherosclerosis is 41,89 mg/dL. This value can be used as an indicator to prevent the formation of glomerulosclerosis in the process of kidney damage.

Keywords: atherosclerosis, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, small dense LDL

Abstrak

Nefropati diabetika (ND) adalah salah satu komplikasi dari diabetes mellitus (DM) pada ginjal yang berakhir pada gagal ginjal. Merupakan penyebab kematian ke-6 di negara barat. Pada tahun 2005, Direktorat Jendral Pelayanan Medis Departemen Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa DM berada di peringkat paling atas di antara penyakit metabolik lain, angka kejadiannya sekitar 42.000 kasus dan menyebabkan kematian sekitar 3.316 jiwa. Tahap awal patogenesis ND, pembentukan advanced glycosylation end products (AGEs) di ginjal menyebabkan terjadinya ikatan silang sehingga protein interstitium dan plasma yang tidak terglykosilasi terperangkap. Terperangkapnya small dense lipoprotein densitas rendah (sd-LDL), menyebabkan protein ini tidak dapat terdorong keluar dari dinding pembuluh darah dan mendorong pengendapan kolesterol di intima. AGEs juga menimbulkan migrasi monosit, pengeluaran sitokin dan faktor pertumbuhan dari makrofag, peningkatan permeabilitas endotel, fibroblas dan sel otot polos serta sintesis matriks ekstrasel dimana dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kapiler di glomerulus ginjal sehingga terbentuk glomerulosclerosis. Keadaan ini akan mengurangi aliran darah sehingga terjadi perubahan permeabilitas membran basalis glomerulus yang ditandai timbulnya albuminuria. Kadar sd-LDL pada pasien DM tipe 2 dengan angka kejadian aterosclerosis yaitu 41,89 mg/dL. Nilai ini dapat dijadikan indikator untuk mencegah terbentuknya glomerulosclerosis dalam proses kerusakan ginjal.

Kata kunci: aterosclerosis, diabetes mellitus, nefropati diabetika, small dense LDL

...

Korespondensi : Giok Pemula | giokpemulaas@yahoo.com

Pendahuluan

Berdasarkan data WHO 2012, jumlah penderita diabetes mellitus (DM) di dunia mencapai 347 juta orang dan lebih dari 80% kematian akibat DM terjadi pada negara miskin dan berkembang. Diperkirakan pada tahun

2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk Indonesia berusia diatas 20 tahun dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien menderita DM. Ditambah lagi hasil penelitian yang dilakukan di



seluruh provinsi menunjukkan bahwa prevalensi nasional untuk Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) adalah sebesar 10,25% dan untuk DM adalah sebesar 5,7%^{1,2,3,4}.

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit gangguan metabolisme yang disebabkan oleh multiple etiologi dan ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin¹.

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (FFA) yang berlebihan. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL, disebut VLDL kaya trigliserid. VLDL kaya trigliserid ini akan diubah menjadi LDL kaya trigliserid yang selanjutnya dihidrolisis oleh *enzim hepatic lipase* (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan *small dense* LDL dan penurunan kolesterol HDL⁵.

Peningkatan kadar trigliserid dan *small dense* LDL serta penurunan kadar kolesterol HDL berpengaruh terhadap patogenesis aterosklerosis⁹, tetapi yang paling berperan terhadap patogenesis aterosklerosis adalah *small dense* LDL. Partikel *small dense* LDL ini mudah teroksidasi sehingga bersifat sangat aterogenik⁵. Aterosklerosis inilah yang dapat mengakibatkan berbagai komplikasi kronik pada penderita DM⁷. Berikut ini beberapa komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM,

yaitu penyakit hati 68% dan stroke 16%, hipertensi 67%, retinopati 4,4%, penyakit ginjal 44%, neuropati 60-70%⁴.

Nefropati diabetika adalah salah satu komplikasi dari DM pada ginjal yang berakhir pada keadaan gagal ginjal. Keadaan ini akan dijumpai pada 35-45% penderita DM⁶.

Mengingat bahayanya komplikasi diabetes mellitus, tulisan ini akan membahas tentang *small dense* LDL sebagai indikator upaya pencegahan kerusakan ginjal pada pasien DM tipe 2 dan merupakan review dari berbagai sumber jurnal dan penelitian yang relevan.

DISKUSI

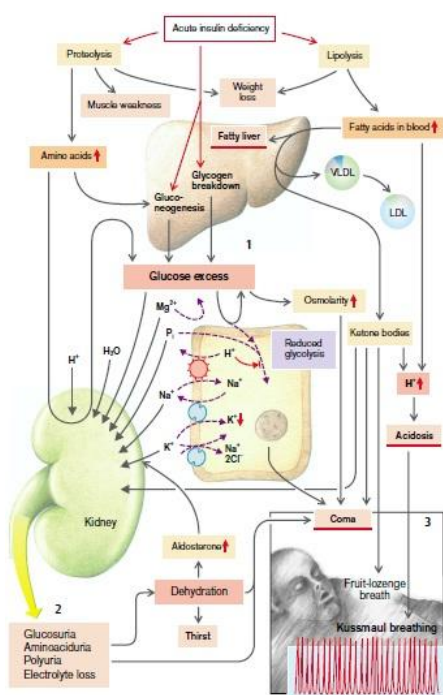
Diabetes mellitus

Merupakan penyakit endokrin yang paling lazim. Penyakit ini ditandai oleh kelainan metabolik dan komplikasi jangka panjang yang melibatkan mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah⁵. DM adalah penyakit gangguan metabolisme yang disebabkan oleh multipel etiologi dan ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat gangguan insulin¹. Klasifikasi DM adalah DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, DM gestasional.

Komplikasi diabetes mellitus

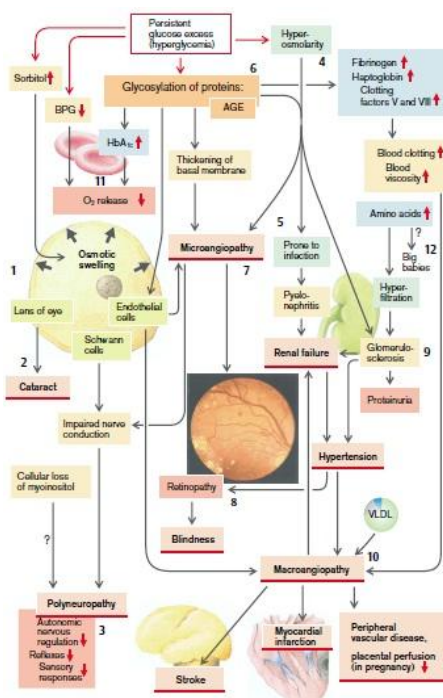
Komplikasi DM dibagi menjadi dua yaitu komplikasi akut dan komplikasi lanjut. Komplikasi akut berupa hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, hiperosmoler nonketotik.





Gambar 1. Komplikasi akut²

Komplikasi lanjut berupa kelainan sirkulasi, retinopati diabetika, nefropati diabetika, neuropati diabetika, ulkus kaki diabetika⁴.



Gambar 2. Komplikasi lanjut²²

Hubungan diabetes mellitus dengan kelainan pada ginjal

Pada keadaan normal kurang lebih 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna menjadi CO₂ dan air, 10% menjadi glikogen dan 20% sampai 40% diubah menjadi lemak. Seperti kita ketahui dalam proses metabolisme insulin memegang peranan penting yaitu memasukkan glukosa ke dalam sel yang digunakan sebagai bahan bakar. Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dihasilkan oleh sel beta di pankreas, bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk sel. Pada Diabetes Mellitus semua proses tersebut terganggu karena terdapat defisiensi insulin. Penyerapan glukosa kedalam sel terhambat dan metabolismenya terganggu. Dengan akibat glukosa akan tetap berada di pembuluh darah yang artinya kadar glukosa di dalam darah meningkat.¹⁰

Akibat yang lain dari kelainan ini, ginjal tidak dapat menahan hiperglikemi, karena ambang batas untuk gula darah adalah 180 mg% sehingga apabila terjadi hiperglikemi maka ginjal tidak bisa menyaring dan mengabsorpsi sejumlah glukosa dalam darah. Sehubungan dengan sifat glukosa yang menyerap air maka semua kelebihan glukosa dikeluarkan bersama urin yang disebut glukosuria. Bersamaan keadaan glukosuria maka sejumlah air hilang dalam urin yang disebut poliuria. Poliuria mengakibatkan dehidrasi intraseluler, hal ini akan merangsang pusat haus sehingga pasien akan merasakan haus terus menerus sehingga pasien akan minum terus yang disebut polidipsi.¹⁰



Selain itu hipotalamus juga memicu hipofisis posterior untuk mensekresikan ADH. Tetapi apabila glukosa yang larut dalam urin sangat tinggi mengakibatkan ADH tidak mampu membantu ginjal meretensi air maka akan terjadi osmotik diuresis. Hal ini mengakibatkan penurunan cairan tubuh, yang otomatis meningkatkan viskositas darah sehingga bermanifestasi pembuluh darah, jantung atau ginjal. Pada penderita DM akan banyak terdapat plak-plak pada pembuluh darah akibat penumpukan trigliserida dan kolesterol, ditambah dengan thrombosis yang terjadi tadi, hingga dapat menyebabkan aterosklerosis.¹⁰

Aterosklerosis inilah yang dapat mengakibatkan berbagai komplikasi kronik pada penderita DM, termasuk di dalamnya dan yang akan kita bahas disini adalah komplikasi terkait dengan ginjal (nefropati diabetika).¹⁰

Nefropati diabetika

Merupakan sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24 jam atau >200 lg/menit) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan, penurunan kecepatan filtrasi glomerulus yang tidak fleksibel dan peningkatan tekanan darah arterial tetapi tanpa penyakit ginjal lainnya atau penyakit kardiovaskuler.^{11,12,13}

Patogenesis dari nefropati diabetika sejalan dengan patogenesis diabetes mellitus pada umumnya, dan mikroangiopati pada khususnya. Progresivitas nefropati diabetika ditandai dengan adanya proteinuria yang merupakan penanda penurunan fungsi ginjal, peningkatan *creatinine*

clearance (crcl), glomerulosklerosis, dan fibrosis interstitial. Saat ini diketahui bahwa *connective tissue growth factor* (CTGF) merupakan faktor penting pada nefropati diabetika. Pada sel ginjal, CTGF diinduksi oleh kadar glukosa darah yang tinggi dan berkaitan dengan perubahan sintesis matriks ekstraselular, migrasi sel, serta transisi epitel menjadi mesenkim. CTGF merupakan protein yang disekresi dan dapat dideteksi di cairan biologis. CTGF plasma pada pasien dengan nefropati diabetika lebih tinggi daripada pasien dengan normoalbuminuria. Pada pasien dengan nefropati diabetika, peningkatan CTGF di atas nilai batas 413 pmol/l plasma merupakan prediktor independen terhadap ESRD dan berkaitan dengan penurunan LFG. Selain itu hal tersebut juga dikaitkan dengan penurunan LFG yang lebih tinggi pada pasien dengan nefropati diabetika dibandingkan normo-albuminuria, yaitu berturut-turut $5,4$ dan $3,3$ ml/menit/ $1,73$ m² per tahun. Pada pasien dengan nefrotik albuminuria >3 g/hari, CTGF plasma hanya sebagai predictor ESRD. Kadar CTGF plasma juga merupakan prediktor independen terhadap mortalitas secara keseluruhan. Namun, CTGF plasma pada pasien normoalbuminuria tidak berkorelasi dengan parameter klinis serta tidak memprediksi hasil.^{14,15}

Lipid dan lipoprotein

Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), dan ester kolesterol serta sedikit asam lemak rantai panjang yang tak teresterifikasi (asam lemak bebas, FFA) (4%). lipid yang susah larut



dibutuhkan zat pelarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Klasifikasi lipoprotein diklasifikasikan atas dasar elektroforesis dan ultrasentrifugasi: Kilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL.¹⁶

Metabolisme lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2

Diabetes mellitus dan sindroma metabolik mempunyai kelainan dasar yang sama yaitu adanya resistensi insulin. Pada mereka ini, metabolisme lipoprotein sedikit berbeda dengan mereka yang bukan resistensi insulin. Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, hormon sensitif lipase di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini menghasilkan asam lemak bebas (FFA) yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembuatan trigliserid. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserid.¹⁷

Dalam sirkulasi trigliserid yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh *enzim hepatic lipase* yang biasanya meningkat pada

keadaan resistensi insulin/pada pasien DM sehingga menghasilkan LDL yang kecil tapi padat yang dikenal dengan *small dense* LDL. *Small dense* LDL ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik.¹⁷

Sebuah penelitian dengan sampel 699 pemuda menunjukkan hasil bahwa dalam waktu 3 tahun pasien yang menderita DM akan mengalami peningkatan kadar lipid sebanyak 6,2% (4,5% menjadi 10,7%).¹⁸

Peran small dense LDL dalam menimbulkan aterosklerosis

Peran penting kolesterol LDL dalam patogenesis aterosklerosis sudah lama diketahui.¹⁹ Oleh sebab itu, target utama pencegahan aterosklerosis adalah menurunkan kadar kolesterol LDL sampai batas normal.²⁰ Namun, penelitian-penelitian yang dilakukan belakangan ini menyatakan bahwa *small dense* LDL lebih potensial menyebabkan aterosklerosis dibandingkan kolesterol LDL.^{20,21}

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan penulis, didapatkan fakta-fakta terbaru mengenai pengaruh *small dense* LDL dalam patogenesis aterosklerosis, yaitu: meningkatkan reaksi oksidasi di endotel, meningkatkan permeabilitas endotel, meningkatkan interaksi dengan komponen matriks, meningkatkan ekspresi reseptor scavenger di THP-1 makrofag, menginduksi pembentukan formasi sel busa di THP-1 makrofag, *small dense* LDL memiliki waktu transit lebih lama di endotel, mengikat reseptor scavenger secara berlebihan, bersifat antioksidan yang sangat sedikit di endotel, lebih mudah masuk ke dalam endotel, sangat mudah mengikat



glycosaminoglycans, memicu kerusakan sel endotel, memasukkan PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) yang lebih banyak ke dalam sel endotel, meningkatkan sekresi tromboksan di sel endotel, meningkatkan kalsium intraselular di otot polos arteri.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) adalah suatu protein plasma dengan BM 52.000, dihasilkan oleh berbagai sel, seperti sel-sel endothelium, hepatosit, dan fibroblast. PAI-1 menghambat tissue plasminogen activator (t-PA) dan urokinase dengan membentuk suatu kompleks dengan enzim, dan PAI-1 berperan penting dalam pengaturan aktifitas sistem fibrinolisis.

Aktivator plasminogen jaringan (alteplase, t-PA) merupakan protease serin yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dari endotel vaskuler dalam keadaan luka atau stres dan mempunyai sifat katalitik. Setelah terikat dengan fibrin, t-PA memecah plasminogen dalam bekuan untuk menghasilkan plasmin serta selanjutnya plasmin mencernakan fibrin hingga terbentuk produk penguraian yang bersifat dapat larut dan dengan demikian melarutkan bekuan. Peningkatan PAI-1 dalam sel endotel jelas mempengaruhi proses fibrinolisis sehingga mempermudah terjadinya aterosklerosis.

Sebuah penelitian *cross-sectional* (dipublikasikan tahun 2011) yang bertujuan untuk mengetahui kadar *small dense* LDL pada pasien DM tipe 2 dengan angka kejadian aterosklerosis didapatkan hasil bahwa kadar *small dense* LDL-nya adalah 47,5 mg/dl (sampel berjumlah 31 orang, laki-laki 13 orang dan perempuan 18 orang). Nilai ini dapat dijadikan indikator bahwa untuk mencegah

kejadian terbentuknya aterosklerosis dalam proses kerusakan ginjal (glomerulosklerosis) pada pasien DM tipe 2 maka kadar *small dense* LDL harus di bawah 47,5 mg/dl.²²

Sebuah penelitian untuk mengetahui faktor risiko aterosklerosis telah dilakukan dengan sampel 1.158 menunjukkan bahwa kadar plasma *small dense* LDL sangat berhubungan dengan profil lipid aterogenik dan lebih tinggi pada pasien dengan diabetes mellitus dibandingkan dengan non-diabetes mellitus (49,6 mg/dL vs 42,3 mg/dL).²⁴

Penelitian lain berupa penelitian kohort yang telah dilakukan menunjukkan bahwa perubahan proporsi *small dense* LDL merupakan salah satu indikator prediksi perubahan ketebalan intima media vaskuler dan resistensi insulin.²⁵

Resistensi insulin (IR) adalah etiologi untuk kedua sindrom metabolik dan diabetes mellitus. IR menginduksi berbagai efek toksik sistemik, termasuk dislipidemia, hipertensi, hiperglikemia, peningkatan produksi produk glikosilasi akhir canggih, peningkatan tonus inflamasi, serta pro-oksidatif. Pasien dengan IR sangat rentan terhadap perkembangan percepatan aterosklerosis, termasuk penyakit arteri koroner dan infark miokard, penyakit arteri karotis dan stroke iskemik, penyakit arteri perifer dan klaudikasio dan kematian koroner. Di antara risiko yang paling penting adalah yang disebut aterogenik triad lipid: *small dense* LDL, hipertrigliseridemia, dan rendahnya konsentrasi serum HDL kolesterol. Meskipun kontroversial, banyak bukti terbaru menunjukkan bahwa pembentukan partikel sd LDL dalam



pengaturan IR merupakan transisi metabolik penting. Sejumlah penelitian kecil menunjukkan bahwa sd LDL sangat berkorelasi dengan kejadian kardiovaskular.²⁶

Sebuah penelitian terbaru dengan sampel 40 orang menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara *small dense* LDL dan albuminuria dan korelasi terbalik yang signifikan antara *small dense* LDL dan GFR pada semua pasien dalam penelitian tersebut. Berdasarkan mikroalbuminuria, sensitivitas dan spesifisitas *small dense* LDL dengan diagnosis nefropati diabetika adalah 40% dan 80%, dengan nilai-nilai *cutoff small dense* LDL >55,14 mg/dL. Di sisi lain, berdasarkan GFR, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing adalah 88,24% dan 73,91%, dengan nilai-nilai *cut off small dense* LDL >41,89 mg/dL. *Small dense* LDL berkorelasi dengan kejadian dan keparahan nefropati diabetik tipe 2 pasien diabetes.²⁷

SIMPULAN

Kadar *small dense* LDL pada pasien DM tipe 2 dengan angka kejadian aterosklerosis didapatkan hasil bahwa kadar *small dense* LDL-nya adalah 47,5 mg/dL (sampel berjumlah 31 orang, laki-laki 13 orang dan perempuan 18 orang). Namun penelitian terakhir menunjukkan kadar *small dense* LDL 41,89 mg/dL dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing adalah 88,24% dan 73,91% menunjukkan adanya peningkatan mikroalbuminuria. Nilai ini dapat dijadikan indikator bahwa untuk mencegah kejadian terbentuknya aterosklerosis dalam proses kerusakan Ginjal (glomerulosklerosis) pada pasien

DM tipe 2 maka kadar *small dense* LDL harus di bawah 41,89 mg/dL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gustaviani R. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006.
2. Suyono S. Kecenderungan peningkatan jumlah penyandang diabetes dan Patofisiologi diabetes melitus. Dalam: Sugondo S, Soewondo P, Subekti I, editor (penyunting). Penatalaksanaan diabetes melitus terpadu. Edisi ke-2. Jakarta: FKU; 2009.
3. WHO. Diabetes (diunduh 30 Oktober 2014). Tersedia dari: <http://www.who.int/medicentre/factsheets/fs312/en/>.
4. Arsono, Soni. Diabetes mellitus sebagai faktor risiko kejadian gagal ginjal terminal (studi kasus pada pasien RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto). Jurnal Epidemiologi; 2005.
5. Sudoyo, Aru W, Setiyohadi, Bambang, Alwi, Idrus., Simadibrata K, Marcellus, Setiati, Siti. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.
6. Hendromartono. Nefropati Diabetik. In Aru W. Sudoyo, D. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. IV ed. Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.
7. American Heart Association. Cardiovascular Disease and Diabetes). Tersedia dari: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Diabetes/WhyDiabetesMatters/CardiovascularDiseaseDiabetes_UCM_313865_Article.jsp. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
8. Sherwood, L. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem Ed 2. Jakarta. EGC; 2011.
9. Price, Sylvia A, and Wilson Lorraine M. Patofisiologi. Jakarta. EGC; 2006
10. Hosten, Adrian. The Early Diagnosis of Renal Disease. Associate Professor of Medicine. Howard University College of Medicine. Washington, D.C; 1976.



11. Cogan MG. Nephrotic Syndrome. Medical Staff Conference. University of California. San Francisco; 1982.
12. Sukandar E. Tinjauan Umum Nefropati Diabetik in Nefropati Klinik. Ed2. Penerbit ITB. Bandung; 1997.
13. Soman, S.S. Diabetic Nephropathy. eMedicine Specialties; 2009.
14. Jacobsen P, Anderson A, Jensen BR, Parving HH. Additive Effect of ACE Inhibition and Angiotensin receptor blockade in Type 1 Diabetic Patients with Diabetic Nephropathy. J Am.Soc.Nephrol. America; 2003. 14:992-999.
15. Nguyen, T. Q, Tarnow, L, Jorsal, A, Oliver, N, Roestenberg, P, Ito, Y. Plasma Connective Tissue Growth Factor Is an Independent Predictor of ESRD and Mortality in Type 1 Diabetic Nephropathy. Diabetes Care; 2008. 31, 1177-82.
16. Murray, Robert K. Biokimia Harper Edisi 27. Jakarta: EGC; 2009.
17. Suh Sunghwan, Hyung-Doo, P, Se, W.K, Ji, W.B, Alice, H.K.T, Hye, S. C, et al. Smaller Mean LDL Particle Size and Higher Proportion of Small Dense LDL in Korean Type 2 Diabetic Patients. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688162/?tool=pubmed>. 2011. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
18. Diabetes Care. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704675>. 2013. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
19. Kwon, S.W, Yoon, S.J, Tae, S.K, Hyuck, M.K, Jeong-Ho, K., Jihyuk, R, et al. Significance of Small Dense Low Density Lipoprotein as a Risk Factor for Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038964/?tool=pubmed>. 2006. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
20. Koba, S, Yuuya, Y, Tsutomu, H, Yasuki, I, Yoshihisa, B, Fumiyoshi, T, et al. Small LDL Cholesterol is Superior to LDL Cholesterol for Determining Severe Coronary Atherosclerosis. Tersedia dari: <http://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/15/5/15250/article>. 2008. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
21. Tani, M, Kawakami, A, Mizuno, Y, Imase, R, Ito, Y, Kondo, K, et al. Small Dense LDL Enhances THP-1 Macrophage Foam Cell Formation. Tersedia dari: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/18/8/18_698/_article. 2011. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
22. Maeda, S, Nakanishi, S, Yoneda, M, Awaya, T, Yamane, K, Hirano, T, et al. Associations between Small Dense LDL, HDL Subfractions (HDL2, HDL3) and Risk of Atherosclerosis in Japanese-Americans. Tersedia dari: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/14/4/14_202/_article. 2011. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
23. Silbernagl, S, Lang, F. Color Atlas Pathophysiology. Thieme New York; 2004.
24. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, Dodge RC, Crosby JR, Jiang J, et al. Small dense low-density lipoprotein concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558110>. 2014. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
25. Suh S, Park HD, Jin SM, Kim HJ, Bae JC, Park SY, et al. Diabetes mellitus, but not small dense low-density lipoprotein, is predictive of cardiovascular disease: A Korean community-based prospective cohort study. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843708>. 2013. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
26. Toth PP. Insulin resistance, small LDL particles and risk for atherosclerotic disease. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627975>. 2014. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.
27. Abd-Allha E, Hassan BB, Abduo M, Omar SA, Sliem H. Small dense low-density lipoprotein as a potential risk factor of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701437>. 2014. Diakses tanggal 30 Oktober 2014.

