

## La LDL-afèresi e la Lipidoafèresi nelle nefropatie

Passalacqua S, Staffolani E, Ferraro PM, Naticchia A

**I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) ed i riceventi di trapianto renale (RTR)** rappresentano una popolazione in progressivo aumento e penalizzata, nel contesto della popolazione generale, da alto rischio di morbilità e mortalità principalmente per malattie cardio-vascolari (MCV), cerebro-vascolari e malattie del circolo periferico. Nonostante la mortalità per MCV sia migliorata nei RTR, la maggior perdita di reni funzionanti nel 1° anno di trapianto è determinata dalla morte del paziente e la MCV ne è la maggiore responsabile. La riduzione degli eventi da MCV nei nefropatici trattati con ipolipemizzanti è solo presunta, per affinità con i risultati di studi condotti sulla popolazione generale (1,2,3,4,5,6,7,8).

**La National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)** ha realizzato delle linee guida in cui ha delineato l'inquadramento clinico, la prevenzione della MCV e la terapia della dislipidemia nei pazienti con IRC e RTR, acquisendo la definizione di dislipidemia della National Cholesterol Education Program (NCEP), senza dividerne l'algoritmo terapeutico. I pazienti con IRC e RTR devono essere considerati nella categoria a più alto rischio, rischio equivalente a malattia coronarica; tra i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare aterosclerotica (AMCV) la dislipidemia svolge un ruolo determinante; la estensione dello studio ALERT (Assessment LEScol Renal Transplantation) ha valutato gli effetti della terapia con ipolipemizzanti (statine) sugli outcomes cardiaci ed ha dimostrato come la riduzione della LDL-c sia associata a riduzione degli eventi cardiaci maggiori; i target dei profili lipidici da raggiungere sono quelli indicati dal Adult Treatment Panel (ATP) III-R (revised) (9,10,11,12,13,14,15).

**La alta incidenza di MCV nella popolazione in studio** è attribuita a:

- (1) fattori di rischio convenzionali (età, sesso, familiarità, fumo, ipertensione, obesità, diabete, iperlipidemia);
- (2) fattori di rischio associati al decremento della funzione renale e comorbidità (alterazioni di calcio, fosforo, paratormone);
- (3) fattori di rischio emergenti (infiammazione, iperomocisteinemia, PCR, advanced glycation and products);
- (4) fattori di rischio correlati al trapianto (predisposizione genetica, terapia immunosoppressiva, rigetto acuto e/o cronico, infezioni virali, diabete insorto dopo il Tx, insufficienza epatica, ipotiroidismo, dieta, nefrectomia bilaterale, albumina serica inferiore a 4 mg/dL, proteinuria, farmaci associati (16,17,18,19,20, 21,22).

**Dislipidemia nella Insufficienza Renale.** La IRC moderata porta ad un rischio cardiovascolare aumentato del 19% rispetto alla popolazione generale; in emodialisi il rischio di mortalità cardiovascolare è doppio negli anziani e 500 volte maggiore nei giovani tra 20 e 30 anni rispetto alla popolazione generale di pari età; nell'insufficienza renale moderata (GFR tra 89 e 60 ml/min) e in quella severa (GFR tra 59 e 15 ml/min) la presenza e la gravità della dislipidemia si associa ad eventi cardiovascolari avversi in modo simile alla popolazione non nefropatica. Nel Framingham Offspring Cohort i pazienti con IRC erano più soggetti ad alterazioni lipidiche (riduzione di HDL nel 45%, aumento dei trigliceridi nel 40%, aumento delle LDL nel 61%). Il National Health and Nutrition Examination (NHANES) III ha evidenziato elevati livelli di Apoproteina (Apo) B e bassi livelli di Apo A nei pazienti con GFR < 60 ml/min. Le alterazioni del metabolismo lipidico si riscontrano già nello stadio 1 dell'IRC. La alterazione principale è l'incremento della trigliceridemia (TG) con aumento delle lipoproteine ricche di TG, riduzione delle HDL, aumento della Lp(a). L'incremento dei TG sarebbe riferibile ad un ridotto catabolismo delle lipoproteine, cui potrebbe concorrere l'iperparatiroidismo. L'eritropoietina avrebbe un effetto positivo sulla dislipidemia con un aumento della Apo AI in pazienti che non aumentano l'intake calorico durante il trattamento conservativo e sono in

terapia dietetica ipoproteica o con ketoanaloghi. Anche il Sevelamer idroclorido riduce i livelli di colesterolo serico probabilmente con un effetto non selettivo di sequestro degli acidi biliari (23,24,25,26,27,28).

**Proteinuria e sindrome nefrosica** causa una forma di dislipidemia indipendente dalla nefropatia di base e dalla presenza o meno di insufficienza renale; determina un aumento del rischio cardiovascolare; si caratterizza per un aumento del colesterolo totale, delle LDL con predominanza di LDL piccole e dense, un aumento anche importante dei trigliceridi; aumenta anche la Lp(a). Tra i meccanismi patogenetici sarebbero implicati l'aumentata produzione e secrezione epatica di lipoproteine contenenti Apo B (VLDL, LDL), il ridotto catabolismo delle lipoproteine dovuto ad alterazioni di vari enzimi in corso di sindrome nefrosica (downregulation delle lipoprotein-lipasi endoteliale ed epatica), il deficit acquisito del recettore delle LDL, le modificazioni dell'Apo B dell'LDL che porta a ridotta affinità per il recettore. Vi è inoltre un'alterazione del trasporto inverso del colesterolo dovuto ad un deficit acquisito dell'attività della lecitin-colesterolo-acil-trasferasi (LCAT) ed un aumento di attività della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CEPT) che concorrono ad una incompleta maturazione delle HDL; ed ancora, la downregulation dello scavenger receptor B-1 (SRB-1) riduce l'intake epatico dell'HDL (29,30,31,32,33,34, 35,36,37,38).

**Nell'emodializzato** Le alterazioni lipidiche che caratterizzano il paziente in pre-dialisi rimangono invariate. Tuttavia l'emodialisi può indurre dei deficit aggiuntivi quali l'aumentato catabolismo della Apo AI. Esistono evidenze che le membrane dialitiche ad alto flusso in polisulfone permetterebbero una riduzione dei TG ed un aumento della Apo AI e dell'HDL, probabilmente per un aumentato rapporto Apo CII/Apo CIII, con aumento dell'attività della lipoprotein-lipasi endoteliale, dunque della lipolisi intravascolare delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Sugli effetti dell'eparina standard ed a basso peso molecolare sul metabolismo lipidico esistono risultati contrastanti (39,40,41,42,43,44).

**Nei pazienti in dialisi peritoneale** il profilo lipidico è peculiare, più aterogeno, con un marcato aumento delle LDL e del colesterolo totale, delle Apo B e dei TG. Tra i fattori patogenetici sarebbero implicati una cronica perdita di proteine e l'iperinsulinemia dovuta all'assorbimento del glucosio presente nel liquido di dialisi che induce un'aumentata sintesi epatica di VLDL nonché la produzione e secrezione di Lp(a). Piccole proteine come le HDL vengono perse attraverso la membrana peritoneale mentre quelle di maggiori dimensioni come le Apo B vengono perse in quantità trascurabile (45,46,47,48,49).

**Dislipidemia nel Ricevente Trapianto Renale.** Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia sono riportate con una prevalenza intorno al **60%-70%**, con una rappresentatività variabile delle due nei diversi studi; ambedue rappresentano un fattore di rischio indipendente per MCV. L'alterato profilo lipidico è caratterizzato da aumento del colesterolo totale e delle LDL-c; aumento di VLDL e TG; vario assetto di HDL, Lp(a), colesterolo non HDL. La dislipidemia è ritenuta aggravare la nefropatia cronica da trapianto, la ischemia cardiaca, la mortalità; discussa la sua interazione con rigetto acuto e cronico. La dislipidemia è secondaria e riconosce una genesi multifattoriale con contemporaneo coinvolgimento di più fattori di rischio; la ricerca e la identificazione dei meccanismi implicati permette di attivare interventi mirati (50,51,52,53,54,55).

Tra i fattori di rischio alcune considerazioni sono doverose nei confronti di:

1) **obesità**, malattia epidemica emergente, che coinvolge anche la popolazione dei RTR; il numero degli obesi e dei sovrappeso candidati al trapianto è raddoppiato nelle ultime 2 decadi; ne consegue predisposizione alla insulino resistenza, al diabete, alla MCV, alla perdita precoce del trapianto; dati recenti di una coorte contemporanea dell' United Network for Organ Sharing database indica che il 50% dei pazienti trapiantati può essere classificato come obeso o con morbilità per obeso (56,57,58,59,60).

2) **agenti immunosoppressivi**, quali importanti induttori di dislipidemia; steroidi, ciclosporina, in minor misura tacrolimus, sirolimus e everolimus (con azione dose dipendente), interferiscono con il metabolismo di colesterolo e TG; gli antimetaboliti (azatioprina e mofetil micofenolato) non sono associati a dislipidemia

de novo. Strategie per prolungare la sopravvivenza del rene trapiantato sono divenute una priorità, e varie combinazioni farmacologiche sono state utilizzate nel tempo per ridurre i fattori di rischio (61,62,63,64,65,66).

**Profilo Lipidico nel nefropatico:**

- (1)pre-dialisi : LDL normali/↓, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑
- (2)emodialisi: LDL normali/↓, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑
- (3)dialisi peritoneale: LDL↑, sdLDL↑, TG↑, HDL↓, Lp(a)↑
- (4)trapiantato: LDL↑, sdLDL↑, TG↑, HDL↑, Lp(a)↑

**Target desiderabili:** linee guida ATP III-R per la categoria a rischio più alto: goal LDL-c <100mg/dL, opzionale ideale <70mg/dL; colesterolo Tot.≤160 mg/dL; HDL>40 mg/dl; TG <150 mg/dL; colesterolo non HDL<130 mg/dL

**Terapia:**

(1)**Cambiamento dello stile di vita (CSV)**(dieta, attività fisica, controllo del peso) fortemente enfatizzato da ATP III-R, soprattutto nel trapiantato

(2)**Statine nella IRC:** I risultati dei vari studi fino ad oggi pubblicati (non disegnati per una popolazione di nefropatici/dializzati) mostrano una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti trattati con statine ad eccezione del 4D riguardante il trattamento di soggetti diabetici emodializzati il cui trattamento con atorvastatina non riduceva il rischio dell'end-point composito (morte cardiovascolare, IM non fatale, stroke), a dispetto di una riduzione dell'LDL del 42%. Uno studio scandinavo di piccole dimensioni sempre con atorvastatina ha mostrato riduzione degli end-point cardiovascolari in predialisi, senza effetti significativi in emodialisi; oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare le statine ridurrebbero il rischio di progressione del danno renale grazie ai loro effetti pleiotropici; è tuttora in corso lo studio SHARP, ma è stato appena pubblicato lo studio AURORA condotto su 2776 emodializzati cronici che non ha evidenziato differenze significative sull'end-point combinato mortalità cardiovascolare, infarto miocardio non fatale, stroke non fatale rispetto al placebo, né sono risultate differenze statisticamente significative sulla mortalità globale. Le statine sono gravate da tossicità muscolare, soprattutto se utilizzate ad alte dosi, e quando vengono somministrate insieme ad altri farmaci che utilizzano la medesima via metabolica; tutte le statine ad eccezione dell'atorvastatina richiedono una riduzione del dosaggio in base al grado di insufficienza renale (67,68,69,70,71,72,73). (3)**Statine nel RTR;** rappresentano la classe di farmaci di prima scelta per il loro effetto ipolipemizzante e pleiotropico; le linee guida K/DOQI non escludono alcuna statina per il trattamento del trapianto renale ma suggeriscono adeguamento dei dosaggi in corso di immunosoppressione; gli inibitori della calcineurina e dei TOR inibiscono il citocromo P450 (soprattutto il CYP3A4 e CYP2C9) e i trasportatori di membrana (soprattutto il OHTP1B1 e OHTP1B3), interferiscono dunque con la farmacodinamica e farmacocinetica di tutte le statine, lipofile e idrofile, determinandone alterazioni del picco plasmatico, con rischi di epato/miopatia; gli effetti della farmacodinamica sono diversi per classi di statine e per sensibilità individuale, ma tutte le statine possono essere utilizzate con cauto dosaggio incrementale per raggiungere l'end-point; cautela nella introduzione in terapia di una 3° categoria di farmaci che interferiscano con il citocromo P450 (74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87, 88).

(4)**Ezetimibe** è considerato farmaco di 2° scelta nel trapiantato utilizzabile da solo, in caso di intolleranza alle statine, od in associazione laddove non si raggiunga il target in monoterapia; non induce gli enzimi del citocromo P450; non sono riferite interferenze di rilievo con le statine né con gli immunosoppressori; non esistono studi che documentino miglioramento dell'aterosclerosi. I dati dello studio SEAS (Simvastatin and

Ezetimibe in Aortic Stenosis) hanno evidenziato un inatteso incremento di neoplasie rispetto al gruppo di controllo; la Food and Drug Administration ha annunciato una analisi sulle potenzialità cancerogene del farmaco; la rivisitazione dei dati di un gruppo di ricercatori di Oxford, non ha determinato la interruzione dei due studi in corso SHARP e IMPROVE-IT (89,90,91,92,93,94,95,96,97,98).

**(5)Fibrati** sono impiegati per ridurre i TG, aumentare le HDL e ridurre le LDL piccole e dense; potrebbero essere indicati in caso di severa ipertrigliceridemia >500 mg/dl per il rischio di pancreatite; possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione con le statine, soppesando il potenziale effetto epato/miotossico sia nel nefropatico che nel trapiantato; il gemfibrozil, per la sua farmacocinetica, induce più frequentemente effetti collaterali muscolorelati; la National Kidney Foundation raccomanda il gemfibrozil come fibrato di scelta nell'IRC poiché l'escrezione risulta meno compromessa dalla ridotta funzione renale, ma dovrebbe essere evitato in soggetti con GFR<15 ml/min; una combinazione fenofibrato ezetimibe è stata recentemente proposta per il trattamento di livelli elevati di trigliceridi e di LDL-c (99,100,101,102,103,104).

**(6)Acidi grassi omega 3** ad alti dosaggi hanno un effetto ipotrigliceridemizzante in assenza di effetti significativi su LDL e HDL.

**(7)Resine a scambio ionico** possono amplificare la risposta ipocolesterolemizzante delle statine senza aumentarne il dosaggio.

**(8)La terapia Immunosoppressiva del trapiantato** deve essere impostata con perizia, finalizzata alla prevenzione del rigetto e calibrata sulle caratteristiche individuali in funzione dei fattori di rischio esistenti e di quelli attesi/prevedibili; le associazioni ed i dosaggi dei farmaci possono essere aggiornati nel tempo per garantire la migliore renoprotezione e controllare le complicanze; in caso di dislipidemia incontrollabile e rischio di MCV possono essere opportune modifiche di posologia o di associazioni (riduzione del dosaggio degli steroidi, riduzione del dosaggio/conversione della CyA a tacrolimus, riduzione del dosaggio/dismissione del sirolimus); ogni variazione di posologia o conversione di farmaco può innescare un rischio di rigetto acuto (105,106,107,108,109,110,.111,112,113,114,115).

**Considerazioni finali:** la ricerca bibliografica non ha prodotto studi sulla LDL afèresi e lipidoafèresi nelle nefropatie. Le linee guida della American Society for Apheresis (ASFA) non prevedono questa patologia tra le indicazioni per l'afèresi terapeutica (AT). Gli studi eseguiti su questa popolazione per la correzione della dislipidemia con uso di ipolipemizzanti e/o aggiustamento della immunosoppressione di base (1) spesso escludono dall'arruolamento pazienti con valori elevati di colesterolo e trigliceridi (2) spesso non raggiungono il target ideale di LDL-c<70 mg/dL. L'ipertrigliceridemia è frequente e con una prevalenza globale in aumento per la combinazione di fattori genetici e stile di vita. La sua terapia richiede spesso una combinazione di numerosi farmaci e gli end-points non sono chiari. ATP III indica targets molto elevati TG>200 mg/dL. Assolutamente indispensabile un aggiornamento delle linee guida K/DOQI. Nella consapevolezza che la realizzazione di studi controllati su questa popolazione, nonostante la importanza del problema, risulta di difficile attuazione per l'impegno economico necessario a fronte della esigua fascia di popolazione coinvolta, sembra legittimo, nel contesto discusso, proporre la terapia aferetica per il trattamento di: **(1)dislipidemie con MCV conosciuta (o rischio equivalente) ed LDL>200mg/dL che non tollerano o non rispondono a terapia convenzionale (indicazione riconosciuta ASFA), (2)ipertrigliceridemie secondarie con TG>500mg/dL (non valutata ASFA) non correggibili da CSV e terapia convenzionale (116).**

## BIBLIOGRAFIA

1) Christoph Wanner and Thomas Quaschnig. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. Clinical nephrology 10:195-201, 2001

- 2) Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 196(2):823-34, 2008
- 3) Krane V, Wanner C. Dyslipidemia in chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol.* 59(3):299-316, 2007
- 4) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of Hypertriglyceridemia. *J Clin Pathol* 61: 1174-1183, 2008
- 5) Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr* 27(1): 1-5, 2008
- 6) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-S119, 1998
- 7) Vasilis Tsimihodimos Evangelia Dounousi Kostas C. Siamopoulos. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: An Approach to Pathogenesis and Treatment. *Am J Nephrol* 28:958-973, 2008
- 8) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of Hypertriglyceridemia. *J Clin. Pathol.* 61: 1174-1183, 2008
- 9) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39(suppl. 1): S1-266, 2002
- 10) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 41(suppl. 3): S1-9, 2003
- 11) Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PWF. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplantation* 4(suppl.7): 13-53, 2004
- 12) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001
- 13) Robert L, Talbert, Pharm D. New Therapeutic Options in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Am J Manag Care* 8:S301-S307, 2002
- 14) Chris I. Ardern, Peter T. Katzmarzyk, Ian Janssen, Timothy S. Church and Steven N. Blair. Revised Adult Treatment Panel III Guidelines and Cardiovascular Disease Mortality in Men Attending a Preventive Medical Clinic. *Circulation* 112: 1478-1485, 2005
- 15) Assesment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplant* 5: 2929-2936, 2005.
- 16) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality; a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 15:1307-1315, 2004
- 17) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S112-S119, 1998
- 18) Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol.* 16(2):529-38, 2005
- 19) Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med.* 25;166(17):1884-91, 2006
- 20) Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 140(1):9-17, 2004
- 21) Satyan S, Rocher LL. Impact of kidney transplantation on the progression of cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 11(3):274-93, 2004
- 22) Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transplant International* 18: 379-384, 2005
- 23) Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial. Int.* 10(1):1-7, 2006
- 24) Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 37(3):854-8, 1990
- 25) Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure. *Am J Physiol.* 273(6 Pt 2):F925-30, 1997
- 26) Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horácková M, Kvapil M; Czech multicenter study. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 41(3 Suppl 1):S26-30, 2003

- 27) Siamopoulos KC, Gouva C, Katopodis KP, Tzallas C, Nikolopoulos P, Papavasiliou EC, Tselepis AD. Long-term treatment with EPO increases serum levels of high-density lipoprotein in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 48(2):242-9, 2006
- 28) Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, Oprisiu R, El Esper N, El Esper I, Boitte F, Brazier M, Moriniere P, Fournier A. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 18(3):582-8, 2003
- 29) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 157(1):211-20, 2001
- 30) Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int.* 47(2):579-86, 1995
- 31) Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 119(4):263-9, 1993
- 32) Warwick GL, Caslake MJ, Boulton-Jones JM, Dagen M, Packard CJ, Shepherd J. Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism.* 39(2):187-92, 1990
- 33) Warwick GL, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones JM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int.* 40(1):129-38, 1991
- 34) Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 63(5):1964-76, 2003
- 35) De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, Gadellaa MM, Voorbij H, Stellaard F, Koomans HA, Rabelink TJ. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 9(8):1474-81, 1998
- 36) Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 280(5):F823-8, 2001
- 37) Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 56(2):621-6, 1999
- 38) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 2001 Jul;157(1):211-20
- 39) Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol.* 15(4):1008-15, 2004
- 40) Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Mar;5(9):1703-8 1995
- 41) Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, Charach G, Liron M, Rubinstein A. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res.* 35(2):229-38, 1994
- 42) Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int.* 40(3):496-500, 1991
- 43) Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 43(6):399-404, 1995
- 44) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis.* 157(1):211-20, 2001
- 45) Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 55(4):1536-42, 1999
- 46) Llopert R, Doñate T, Oliva JA, Rodá M, Rousaud F, Gonzalez-Sastre F, Pedreño J, Ordoñez-Llanos J. Triglyceride-rich lipoprotein abnormalities in CAPD-treated patients. *Nephrol Dial Transplant.* 10(4):537-40, 1995
- 47) Kronenberg F, Lingenhel A, Never U, Lhotta K, König P, Auinger M, Wiesholzer M, Andersson H, Dieplinger H. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl.* 84:S113-6, 2003
- 48) Shurraw S, Tonelli M. Statin for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int.* 26(5):523-539, 2006
- 49) Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Dyslipidemia in peritoneal dialysis--relation to dialytic variables. *Perit Dial Int.* 20(3):306-14, 2000
- 50) Monica Zolezzi. Management of Dyslipidemia in renal Disease and Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 17(2): 129-136, 2006
- 51) Anushee C, Shirali and Margaret J. Bia. Management and Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 491-504, 2008
- 52) Padiyar A, Akoum FH, Hricik DE. Management of the kidney transplant recipient. *Prim Care.* 35(3):433-50, 2008

- 53) Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 70: 464-472, 2000
- 54) Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statin and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des.* 12(36):4771-83, 1996
- 55) Ferns G, Keti V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridemia. *J Clin Patol* 61: 1174-1183, 2008
- 56) Kirsten A, Armstrong, Scott B Campbell, Carmel M Hawley, David W Johnson and Nicole M Isbel. Impact of Obesity on Renal Transplant Outcomes. *Nephrology* 10: 405-413, 2005
- 57) Gore JL, Pham PT, Danovits GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6: 357-363, 2006
- 58) Courivaud C, Kazory A, SimulaFaivre D, Chalopin J, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 83: 1577-1581, 2007
- 59) Grundy SM. Obesity and metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 89: 2595-600, 2004
- 60) Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 43: 943-952, 2004
- 61) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interaction with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology e Therapeutics* 80(6):565-581, 2006
- 62) Perrea DN, Moulakakis KG, Poulaku MV, Vlachos IS, Nikiteas N, Kostakis A. Correlation between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function. *Int. Urol. Nephrol.* 40(2): 521-7, 2008
- 63) Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, Van Veldhuisen P. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 18(4): 336-45, 1999
- 64) B. Akman, M. Uyar, B. Afsar, S. Sezer, F.N. Ozdemir, and M. Haberal. Lipid Profile During Azathioprine or Mycophenolate Mofetil Combinations With Cyclosporine and Steroids. *Transplantation Proceedings* 39: 135-137 (2007)
- 65) Pruett T, Gaber AO, Selman SH, Jonsson J, Hayes JM, Wright FH Jr, Armata T, Blanton J, Burdick JF. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65(1): 87-92, 1998
- 66) Bai S, Stepkowski SM, Kahan BD, Brunner LJ. Metabolic interaction between cyclosporine and sirolimus. *Transplantation* 77(10): 1507-12, 2004
- 67) Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE, La Belle P, Langendörfer A, Keane WF. The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 15(1):8-15, 1990
- 68) Vaziri ND, Liang KH. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibition ameliorates proteinuria, hyperlipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase, SRB-1, and low-density lipoprotein receptor deficiencies in nephrotic syndrome. *Circulation.* 27;110(4):419-25, 2004
- 69) Chang C, Dong R, Miyazaki A, Sakashita N, Zhang Y, Liu J, Guo M, Li BL, Chang TY. Human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) and its potential as a target for pharmaceutical intervention against atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 38(3):151-6, 2006
- 70) Asano S, Ban H, Kino K, Ioriya K, Muraoka M. Novel 1,4-diarylpiperidine-4-methylureas as anti-hyperlipidemic agents: dual effectors on acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase and low-density lipoprotein receptor expression. *Bioorg Med Chem Lett.* 19(4):1062-5, 2009
- 71) Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl.* 84):S207-10, 2003
- 72) Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Rose H, Schmieder R, Wilpshaar W, Zannad F; AURORA Study Group. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res.* 30(5):314-22, 2007
- 73) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients, undergoing hemodialysis. *N Eng J Med;*360(14):1395-407, 2009
- 74) Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005
- 75) Sandhu S, Wiebe N, Fried L, Tonelli M. Statin for improving renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 17: 2006-2026, 2006
- 76) Sabine Steffens and François Mach. Drug Insight: immunomodulatory effects of statins—potential benefits for renal patients? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2(7): 378-87, 2006
- 77) M. Navarro-Muñoz, J. Bonet, B. Bayés, R. Lauzurica, S. Blanco, and R. Romero. Atorvastatin Treatment in the Short Term: Does It Induce Renoprotection or Vasculoprotection in Renal Transplantation? *Transplantation Proceedings*, 39: 2259-2263, 2007

- 78) T. Tokumoto, K. Tanabe, H. Ishida, H. Shimmura, N. Ishikawa, N. Goya, T. Akiba, and H. Toma. Impact of Fluvastatin on Hyperlipidemia After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 36, 2141-2144, 2004
- 79) Rajiv Agarwal. Effects of Statins on Renal Function. *Mayo Clin Proc.* 82(11):1381-1390, 2007
- 80) Serón D, Oppenheimer F, Pallardó LM, Lauzurica R, Errasti P, Gomez-Huertas E, Bosmans JL, Sanchez-Plumed J, Romero R, Marques M, Fulladosa X, Moreso F. Fluvastatin in the prevention of renal transplant vasculopathy: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation* 86(1):82-7, 2008
- 81) Campese VM and Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney International* 71: 1215–1222, 2007
- 82) Lisik W, Schoenberg L, Lasky RE, Kahan BD. Statins benefit outcomes of renal transplant recipients on a sirolimus-cyclosporine regimen. *Transplant Proc.* 39(10):3086-92, 2007
- 83) Corsini A, Holdaas H. Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Ren Fail.* 27(3):259-73, 2005
- 84) Nogueira J, Weir M. The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2(4):766-85, 2007
- 85) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 353(3):238-48, 2005
- 86) Holmberg B, Brännström M, Bucht B, Crougneau V, Dimeny E, Ekspong A, Granroth B, Gröntoft KC, Hadimeri H, Ingman B, Isaksson B, Johansson G, Lindberger K, Lundberg L, Mikaelsson L, Olausson E, Persson B, Welin D, Wikdahl AM, Stegmayr BG. Safety and efficacy of atorvastatin in patients with severe renal dysfunction. *Scand J Urol Nephrol.* 39(6):503-10, 2005
- 87) Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc.* 82(11):1381-90, 2007
- 88) Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med.* 1;111(5):390-400, 2001
- 89) Rodríguez-Ferrero ML, and Anaya F. Ezetimibe in the Treatment of Uncontrolled Hyperlipidemia in Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*, 40: 3492-3495, 2008
- 90) Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E and Shihab F. A Retrospective Analysis of Ezetimibe Treatment in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 6: 770-774, 2006
- 91) Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation.* 81(5):804-7, 2006
- 92) Rodríguez-Ferrero ML, Anaya F. Ezetimibe in the treatment of uncontrolled hyperlipidemia in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 40(10):3492-5, 2008
- 93) Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther.* 14(5):438-41, 2007.
- 94) Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, Lawen J, and Kiberd BA. Treatment of Hypercholesterolemia With Ezetimibe in the Kidney Transplant Population. *Transplantation Proceedings*, 37:1033–1035, 2005
- 95) Rosebo AB, Pedersen TR, Boman K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359: 1343-56, 2008
- 96) Jeffrey M. Drazen, Ralph B. D'Agostino, James H. Ware, Stephen Morrissey, and Gregory D. Curfman. Ezetimibe and Cancer - An Uncertain Association. *N Engl J Med* 359(13): 1398-1399, 2008
- 97) Nissen SE. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 360(1):86-7,2009
- 98) Richard Peto, Jonathan Emberson, Martin Landray, Colin Baigent, Rory Collins, Robert Clare, and Robert Califf. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med* 359:1357-66, 2008
- 99) Sapan M, Ozben B, Yakupoglu G, Suleymanlar G, Ozben T. Effects of diet and gemfibrozil on posttransplant hyperlipidemia in renal transplant recipients. *J Investig Med.* 57(2):456-9, 2009
- 100) Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 99: S3-18, 2007
- 101) WEen X, Wang JS, Backman JT, Kivisto KT Neuvonen PJ. Gemfibrozil is a potent inhibitor of cytochrome P450 2C9. *Drug Metab Dispos* 29: 1359-61, 2001
- 102) Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 113:1553-5, 2006



- 103) Tenebaum A, Motro M, Fisman EZ. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 165: 1154-60, 2005
- 104) Lim AK, Manley KJ, Roberts MA, Fraenkel MB. Fish oil treatment for kidney transplant recipients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 83: 831-838, 2007
- 105) Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of Prednisone versus No Prednisone as Part of Maintenance Immunosuppression on Long-Term Renal Transplant Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1029-1038, 2006
- 106) Viorica Bumbea, Nassim Kamar, David Ribes, Laure Esposito, Anne Modesto, Joelle Guitard, Ghassan Nasou, Dominique Durand and Lionel Rostaing. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2517-2523, 2005
- 107) Shihab FS, Waid TH, Conti DJ, Yang H, Holman MJ, Mulloy LC, Henning AK, Holman J Jr, First MR. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. *Transplantation* 85(9): 1261-9, 2008
- 108) Daniel Abramowicz, Maria del Carmen Rial, Stefan Vitko, Domingo del Castillo, Derek Manas, Mieczyslaw Lao, Nesrin Gafner, and Peter Wijngaard; on behalf of the Cyclosporine Withdrawal Study Group. Cyclosporine Withdrawal from a Mycophenolate Mofetil Containing Immunosuppressive Regimen: Results of a Five-Year, Prospective, Randomized Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 2234-2240, 2005
- 109) Boratynska M, Banasik M, Patrzalek D, Klinger M- Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection. *Ann Transplant* 11(2): 51-6, 2006
- 110) Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 79(9 suppl): S76-9, 2005
- 111) Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 21(suppl 3): 18-23, 2006
- 112) Pascual J, Marcèn R, Ortuno J. Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* 79(9 suppl): S80-4, 2005
- 113) František Saudek, Jacques Malaise, Petr Bouček, Miloš Adamec and the Euro-SPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol Dial Transplant* 20(suppl 2): 3-10, 2005
- 114) Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74(8):1070-6, 2002
- 115) Lloberas N, Torras J, Alperovich G, Cruzado JM, Giménez-Bonafé P, Herrero-Fresneda I, Franquesa M, Rama J, Grinyó JM. Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 23(10):3111-9, 2008
- 116) Zbigniew M. Szczepiorkowski, Nicholas Bandarenko, Haewon C. Kim, Michael L. Linenberger, Marisa B. Marques, Ravindra Sarode, Joseph Schwartz, Beth H. Shaz, Robert Weinstein, Ashka Wirk, and Jeffrey L. Winters. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 22:000-000, 2007