

Hiperlipidemi ve Renal Hastalıklar

Hyperlipidemia and Renal Diseases

Serpil Müge Değer¹, Kadriye Altok Reis²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Ankara

ÖZET

Hiperlipidemi renal hastalığı olan bireylerde özellikle nefrotik sendromlu olgularda yaygın olarak izlenmektedir. Bu hastalarda artan sistemik ateroskleroza olan katkısının dışında renal hastalık ilerlemesinde de olumsuz etkiler yaratabilir. Diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, transplant nefropatisi, ailevi lesitin kolesterol açıl transferaz eksikliği, arteriohepatik displazi gibi çeşitli glomerüler hastalıklarda lipid anormallikleri görülebilmektedir. Birçok hasta probukol, niacin, safra asit bağlayıcıları, fibrik asit türevleri ve yaygın olarak statinler gibi lipid düşürücü ilaçlardan fayda görmektedir. Statinlerin kronik böbrek hastalığında güvenli kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Renal hastalığı olmayan hastalarda, lipid düşürücü tedavinin kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi çok belirgin olarak ortaya konulmuştur. Sonuç olarak renal hastalıklarda yaygın olarak rastlanan hiperlipideminin yarattığı olumsuz sonuçlardan dolayı, kronik renal hastalığı olan bireyler, lipid profili açısından düzenli takip edilmeli ve dikkatli bir şekilde kılavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan veya renal replasman tedavisi alan hastalarda lipid düşürücü tedavinin güvenli bir şekilde kullanımına ilişkin geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: hiperlipidemi, statin, kronik böbrek hastalığı, K/DOQI

ABSTRACT

In patients with renal disease, particularly with nephrotic syndrome hyperlipidemia can be seen, and may lead to systemic atherosclerosis and progression of the renal disease. Several lipid abnormalities can be seen in various types of glomerular disease like, diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, chronic renal insufficiency, transplant nephropathy, familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency, arteriohepatic dysplasia. Many patients will benefit from antihyperlipidemic therapy such as probucol, niacin, bile acid sequestrants, fibric acid derivatives and usually statins. There are few controlled trials which consider the usage of statins safely in chronic kidney disease. Protective effect of statins from cardiovascular disease are demonstrated in patients who have no renal disease. In conclusion, patient with renal disease must be followed regularly for their serum lipid levels and should be treated cautiously according to the guidelines because of the negative effects of hyperlipidemia. Large randomised controlled studies are needed for safe treatment of hyperlipidemia in patients with renal disease.

Keywords: hyperlipidemia, statin, chronic kidney disease, K/DOQI

2006;15 (4) 181-185

Hiperlipidemi, renal hastalığı olan bireylerde özellikle nefrotik sendromlu olgularda yaygın olarak izlenmekle beraber bu hastalarda artan sistemik ateroskleroza katkısının dışında renal hastalık ilerlemesinde de olumsuz etkiler yaratabilir. ATP I-II kılavuzuna göre on yılı aşkın süre kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riski %20 artış göstermektedir (1). ATP III kılavuzuna

göre hedef serum lipid düzeyleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Renal hastalıkların ilerlemesinde lipidlerin önemi ortalama bir asır önce Virchow tarafından ortaya atılmıştır (2). Anormal lipid metabolizmasının renal hastalıkların ilerlemesindeki rolü günümüzde de popülerliğini korumaktadır (3). Glomerüler mezangial hücreler arteriyel düz kas hücrelerine benzer (4). Hiperkolesterolemide, monosit fonksiyonları bozulur, lipid yüklü makrofajlar oluşur ve bu lipid yüklü makrofajlar, arteriyel düz kas duvarında olduğu gibi, mezangiumda da birikerek fokal glomerülosklerozu tetikler (5). Hiperlipidemi, aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve arteriyel düz kas duvarı yanı sıra mezangi-

Yazışma Adresi: Dr. Serpil Müge Değer
General Doktor Tevfik Sağlık Cad. No: 137/9 Etilik, Ankara
Tel : 0 (312) 322 98 11
Faks : 0 (312) 326 44 95
E-posta : serpilmugedeger@yahoo.com

Tablo I. NCEP ATP III kolesterol ve trigliserid sınıflaması (Third Report of the National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] Circulation 2002;106:3143-3421)

	mg/dL	mmol/L
LDL kolesterol		
Optimum	<100	<2.6
Optimuma yakın	100-129	2.6-3.3
Sınırdaki yüksek	130-159	3.4-4.11
Yüksek	160-189	4.12-4.89
Çok yüksek	≥190	≥4.9
Total kolesterol		
Normal	<200	<5.2
Sınırdaki yüksek	200-239	5.2-6.18
Yüksek	≥240	≥6.2
HDL-C		
Düşük	<40	<1.0
Yüksek	≥60	≥1.6
TG		
Normal	<150	<1.7
Sınırdaki yüksek	150-199	1.7-2.2
Yüksek	200-499	2.3-5.63
Çok yüksek	≥500	≥5.64

al hücreler için proliferatif etki gösteren trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salınımını artırır (6,7). Lipid düşürücü tedavilerin böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkisini inceleyen 11 çalışmanın meta-analizinde, bu çalışmalardan dokuzunda yararlı etkiler olduğu saptanmıştır (8).

Diyabetik nefropati, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, transplant nefropatisi, ailevi lesitin kolesterol açıl transferaz eksikliği, arteriohepatik displazi (Alagille Sendromu) gibi çeşitli glomerüler hastalıklarda lipid anormalliklerine rastlanmaktadır (6,9,10).

Kronenberg ve arkadaşları, 207 nondiyabetik nefrotik sendromlu hastada ortalama total kolesterol konsantrasyonunun 302±92 mg/dL, Radhakrishnan ve arkadaşları ise 100 nefrotik sendromlu hastanın; %87'sinde total kolesterol düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde, %53'ünde 300 mg/dL'nin üzerinde, %25'inde ise 400 mg/dL'nin üzerinde olduğunu göstermişlerdir (11-12). Genel olarak nefrotik sendromlu hastaların %80'inde LDL kolesterol seviyeleri 130 mg/dL'nin üzerindedir (13). Nefrotik sendromda hiperkolesterolemi onkotik basınç azalması ile koreledir. Hastalarda

Apo B ve kolesterolün hepatik sentezinde artış mevcuttur. *In vitro* olarak plazma onkotik basıncındaki azalmanın direkt olarak hepatik APO B gen transkripsiyonunda artış yarattığı gösterilmiştir (14). Demant ve arkadaşları, nefrotik sendromdaki hiperkolesterolemide ana mekanizmanın, yapım artışından ve plazma onkotik basıncından daha çok katabolizmadaki azalma ve renal albümin klirensine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (15). Aynı zamanda VLDL'yi, IDL ve daha sonra da LDL'ye dönüştüren kaskadta yavaşlama olduğu gösterilmiştir (16,17). Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında belirgin hiperlipidemi mevcuttur (18).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diyaliz hastalarında hiperlipidemi ile ilgili ilk bulgu genellikle hipertrigliseridemidir. Hastaların %40-50'sinde trigliserid (TG) düzeyi 200 mg/dL'den yüksek, %20-30'unda total kolesterol düzeyi 240 mg/dL, LDL kolesterol düzeyi 130 mg/dL'nin üzerindedir. Glomerüler filtrasyondaki azalma, plazma lipid düzeylerinde belirgin artışa neden olur. Özellikle kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altına düşen hastalarda klinik olarak belirgin hiperlipidemi meydana gelmektedir (3). Klirens azalmasının yanı sıra lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz aktivitesindeki azalma TG metabolizmasında yavaşlamaya katkıda bulunmaktadır (19-20). Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, bu duruma PTH sekresyonundaki artış ile karaciğer ve yağ dokusunda gelişen kalsiyum birikiminin rol oynadığı düşünülmektedir (21). KBY'li hayvan modellerinde paratiroidektomi sonrası plazma TG düzeylerinde ve hepatik lipaz aktivitesinde düzelme saptanmıştır (22). Renal yetmezlikli hastalarda, dolaşan lipaz inhibitörü elimine edilememektedir (23). Normal selülöz diyaliz membranlarından geçemeyen inhibitör, yüksek akımlı biyoyoumlu polisülfan diyalizörlerle atılabilmektedir (23). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan 28 hastanın katıldığı bir çalışmada, yüksek akımlı diyalizlerin TG, kolesterol ve VLDL üzerine düşürücü etkisi gösterilmiştir (24).

KBY hastalarında, hipertrigliserideminin yanı sıra koroner hastalığı için diğer bir bağımsız risk faktörü, artmış plazma lipoprotein a (Lp(a)) düzeyleridir (25). Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında kullanılan solüsyonlara bağlı olarak kolesterol düzeylerinde artış olması, LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunda rol oynamaktadır (13,26).

Renal transplantasyon sonrası en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır (27). Bu nedenle, bu hasta grubu, kardiyovasküler risk profilinde yüksek riskli grup içerisine alınmalıdır (28). Genel popülas-

yondaki kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak, renal transplantasyonda kullanılan immünoşüpresif ilaçlar, lipid metabolizmasındaki bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Tedavide kullanılan siklosporin, rapamisin ve kortikosteroidler doza bağımlı olarak kolesterol düzeylerini yükseltmektedir (29,30). Posttransplant 1. yılda total kolesterol düzeyleri %90 oranında 200 mg/dL'nin üzerine, LDL kolesterol düzeyleri %90-97 oranında 100 mg/dL'nin üzerine çıkmaktadır (31). TG düzeyleri, ortalama 160-200 mg/dL civarında seyretmektedir (28). Massy ve arkadaşları, artmış serum TG düzeylerinin graft böbrek kaybindan sorumlu olabilecek bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (32). Posttransplant hiperlipidemilerden sorumlu olabilecek sekonder nedenler arasında hipotirodi, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, alkol alımı, kronik karaciğer hastalıkları da ek olarak araştırılması gereken faktörlerdir (28). Antihipertansif tedavide kullanılan beta bloker ve diüretik tedavisinin bir yan etkisi olarak da hiperlipidemi ortaya çıkabilir (33).

Tedavi

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar probukol, niasin, safra asit bağlayıcıları, fibrik asit türevleri ve yaygın olarak kullanılan statinlerdir. Statinlerin kronik böbrek hastalığında yararı ve güvenli kullanımları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. UK-HARP-I (First United Kingdom Heart and Renal Protection Study: İngiltere Kalp ve Böbrek Koruma Çalışması-I) çalışmasında simvastatin ile plasebo karşılaştırılmış, yan etki profili açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (34). Toplam 2102 renal transplantlı hastanın katıldığı ALERT (The Assessment of Lescol in Renal Transplantation) çalışmasında, 80 mg fluvastatin

ile plasebo, 1255 Tip 2 diabetes mellituslu hemodiyaliz hastasının alındığı 4 D (Die Deutsche Diabetes Dialyse) çalışmasında, atorvastatin ile plasebo karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da primer sonlanım noktası olarak kardiyak ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, ikincil sonlanım noktası olarak serebrovasküler olay, kardiyovasküler olmayan ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümler alınmıştır (35,36). Her iki çalışmada da hastaların lipid düzeylerinde anlamlı düşüşler izlenmiş, ancak birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kronik böbrek hastalığında lipid düşürücü tedavilerin etkileri ile ilgili Care, Woscops and Lipid, Va-Hit, Heart Protection Study gibi çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara ilımlı kronik böbrek hastalığı olan hastalar alınmış ve her birinde de birincil sonlanım noktaları açısından kullanılan statin tedavileri ile istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (37-39). Renal hastalığı olmayan hastalarda, lipid düşürücü tedavinin kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi çok belirgin olarak ortaya konulmuştur (40). Renal yetmezlikli hastalarda bu ajanların uzun dönem kullanımlarının yararlılığı ve güvenirliliği konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve rabdomiyoliz oluşumu açısından artmış risk rapor edilmektedir (41). Kronik böbrek hastalığı olan veya renal replasman tedavisi alan hastalarda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (42,43). Kronik böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz, periton diyalizi ya da transplantasyon gibi renal replasman tedavisi alan hastalarda, NFK/DOQI kılavuzuna göre hiperlipidemi tedavisi Tablo II'de gösterilmiştir (28).

Nefrotik sendromlu hastalarda oluşan hiperlipidemi, steroid tedavisi ile hastalığın gerilemesi sonucu

Tablo II. (K/DOQI) kronik böbrek hastalığı olan erişkinlerde dislipidemi tedavisi (24)				
Dislipidemi	Hedef	Başlangıç	Artış	Alternatif
TG \geq 500 mg/dL	TG <500	YTD	YTD+fibrat veya niasin	Fibrat veya niasin
LDL 100-129 mg/dL	LDL <100	YTD	YTD+düşük doz statin	Safra asit bağlayıcı veya niasin
LDL \geq 130 mg/dL	LDL <100	YTD+düşük doz statin	YTD+yüksek doz statin	Safra asit bağlayıcı veya niasin
TG \geq 200 mg/dL ve non-HDL \geq 130 mg/dL	Non-LDL <130	YTD+düşük doz statin	YTD+yüksek doz statin	Fibrat veya niasin
YTD: yaşam tarzı değişikliği.				

normale dönebilmektedir. Nikotinik asit, fibrinik asit, probukol tedavi seçenekleri içinde olsa da nefrotik sendromda en başarılı lipid düşürücü ilaçlar statinler ve kolestipol, kolestiramin gibi safra asit bağlayıcılarıdır (9). Lipid düşürücü tedavinin, nefrotik sendromlu hastalarda hem kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azalttığını hem de renal hastalığın ilerlemesini önlediğini gösteren çalışmalar vardır (17). Kolestipol ve kolestiramin gibi safra asit bağlayıcıları 15-25 gram gün dozlarında tek başlarına ya da statinler ile beraber verilebilir.

Tedavide sıklıkla kullanılan statinlerin en önemli yan etkileri, miyaljiden rabdomiyolize kadar gidebilen kas hasarıdır. Monoterapide genellikle kas toksisitesi ortaya çıkmamakla beraber gemfibrozil gibi safra asit bağlayıcıları ile beraber ya da siklosporin gibi immüno-supresif ajanlarla beraber kullanıldığında miyaliz ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda, CYP3A4'ü inhibe etmeyen fluvastatin ve pravastatin türündeki statin gruplarının kullanımını öneren çalışmalar vardır (28). Kronik böbrek hastalıklarında statinlerin kan düzeylerine ilişkin veriler çok sınırlıdır. Atorvastatinin ve pravastatinin kreatinin klirensinden etkilenmediği fakat lovastatinde doz ayarlamasının gerekli olduğu bildirilmiştir (28).

Nefrotik sendromda, lipidlerin düşürülmesinde alternatif bir yaklaşım da, ACE inhibitörü ve ARB kullanılmasıdır. Deneysel çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin glomerül içi basıncı düşürerek, proteinürüyü azaltıp glomerüler hasarı azalttığı gösterilmiştir. Proteinürüdeki azalmaya plazma total kolesterol, LDL kolesterol ve Lp(a) düzeylerinde %10-20 oranında bir azalmanın eşlik ettiği gösterilmiştir (44-45).

Renal transplantlı hastalarda ikincil faktörlere ya da immüno-supresif tedavilere bağlı direkt ve indirekt yollarla hiperlipidemi oluşabilmektedir. K/DOQI kılavuzunda transplantasyon sonrası altıncı ay ve birinci yılda ve immüno-supresif tedavi değiştirildiğinde lipid düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (28).

Geriye dönük bir çalışmada, transplant hastalarında fibrat başlatıldıktan sonra serum kreatinin düzeyinin yükseldiği öne sürülmektedir (46). Gemfibrozil tedavisi en az riskli ajan olarak görülmektedir (47). Nikotinik asidin, kızarma ve hiperglisemi gibi yan etkilerine renal fonksiyon bozukluğu olanlarda daha sık rastlanmıştır (48).

Simvastatin, atorvastatin, lovastatin gibi statinler, hepatik sitokrom P450 3A4 üzerinden metabolize olmaktadır. Renal transplantlı hastalarda kullanılan immüno-supresif ilaçlardan sirolimus, takrolimus, siklo-

porin de bu enzim sistemi ile metabolize olduğundan, statinler ile beraber kullanıldığında, serum siklosporin düzeylerinde artış ve sitatinlerin kas dokusu üzerine toksisitelerinde artış meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır. Bu durumda klirensi hepatik sitokrom P450 enzim sistemi üzerinden olmayan pravastatin (sülfatlanma ile metabolize olur), fluvastatin (sitokrom P450 2C9), rosuvastatin kullanımının daha güvenli olabileceği öne sürülmektedir (28).

Sonuç olarak, renal hastalıklarda yaygın olarak rastlanmakta olan lipid metabolizmasındaki bozuklukların; kardiyovasküler hastalık riskinin yanı sıra, renal hastalık ilerlemesini de arttırabileceği dikkate alınarak, hastalar serum lipid düzeyleri yönünden düzenli olarak izlenmeli ve dikkatli bir şekilde kılavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan veya renal replasman tedavisi alan hastalarda lipid düşürücü tedavinin güvenli bir şekilde kullanımına ilişkin geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. 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) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
2. Virchow R. A more precise account of fatty metamorphosis. In: Chance F, translator. *Cellular Pathology*. 2nd ed. Birmingham, AL: Gryphon Edition, Ltd, 1860:342-66.
3. Moorhead JF, El Nakos M, Chan MK, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2:1309-10.
4. Michael AF, Keane WF, Raij L, Vernier RL, Mauer SM. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980;17:141-54.
5. Grond J, Weening JJ, Elerna J. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. *Lab Invest* 1984;51:277-85.
6. William F Keane, Bertram L Kasiske, Micheal P O'Donnel. Hyperlipidemia and the progression of renal disease *Am J Clin Nutr* 1988;47:157-60.
7. Mühlfeld AS, Spencer MV, Hudkins KL et al. Hyperlipidemia aggravates renal disease in B6.ROP Os/+Mice. *Kidney Int*: (2204) Vol. 66, pp, 1393-402.
8. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of Coronary disease;a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
9. Wheeler DC, Bernard BD. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome; Causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331.
10. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004;62:245.
11. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:135.
12. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta, K et al. Lipoprotein (a)-and low-density lipoprotein derived cholesterol in nephrotic

- syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int* 2004;66:348.
13. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004;19:1045.
 14. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoproteins in nephrosis. *J Clin Invest* 1961;40:490.
 15. Demant T, Mathes C, Gutlich K et al. A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int* 1998;54:2064.
 16. Warwick GL, Packard CJ, Demant T. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int* 1991;40:129.
 17. Joles JA, Bijlaved V, Van Tol A et al. Plasma triglyceride levels are higher in nephrotic than in analbuminemic rats despite a similar increase in hepatic triglyceride secretion. *Kidney Int* 1995;47:566.
 18. Laakso M, Pyorala K, Sarlund H. Lipid and Lipoprotein abnormalities associated with coronary artery disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1986;6: 679-84.
 19. Senti M, Romero R, Pedro Botet J et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992;41:1394.
 20. Aradottir M, Thysell H, Dallongeville J et al. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995;48:779.
 21. Akmal M, Perkins S, Kasim SE, Oh HY, Smogorzewski M, Massry SG. Verapamil prevents chronic renal failure-induced abnormalities in lipid metabolism. *Am J Kidney Dis.* 1993;22 (1):158-63.
 22. Akmal M, Perkins S, Kqasim SE et al. Verapamil prevents chronic renal failure induced abnormalities in lipid metabolism. *Am J Kidney* 1993;22:158.
 23. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg JJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Jan;3(7):1409-15.
 24. Blankestijn PJI, Voss PF, Rabelink TJ et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1703.
 25. Levine DM, Gordon BR. Lipoprotein (a) levels in patients receiving renal replacement therapy; Methodological issues and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 1995;26:162.
 26. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994;45:876.
 27. Andrew Howard. Cardiovascular risk in Kidney Transplant Patient. *Medscape Transplantation* 2004;5(2).
 28. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Working Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13.
 29. Abtahi P, Zand MS. Management of hyperlipidemia in the stable solid organ transplant recipients. *Graft* 2001;4:266-74.
 30. Gonwa T, Mendez R, Yang HC et al, for the Prograf study grup. Randomized trial of Tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 2003;75:1213-20.
 31. Moore R, Thomas D, Morgan E et al. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1060.
 32. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic Allograft Rejection: immunological and nonimmunological risk factors. *Kidney Int* 1996;49:518-24.
 33. Chobanian AV. Hypertension antihypertensive drugs and atherosclerosis. Mechanism and clinical implications. *J Clin Hypertension* 1986;6:679-84.
 34. Baigent C, Landray M, Leaper C et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection Study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473.
 35. Holdass H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of Fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients; a multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
 36. Wanner C, Krane V, Ruf G, Marz W, Ritz E. Rationale and design of a trial improving outcome of Type 2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsch Diabetes Dialysis Study Investigators. *Kidney Int Suppl.* 1999;7:S222-6.
 37. Tonelli M, Moye L, Sacks FM et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons mild chronic renal insufficiency. *Ann Int Med* 2003;138:98-104.
 38. Tonelli M, Isles C, Curhan GC et al. Effects of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
 39. Tonelli M, Collins D, Robins S et al. The Veterans' affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial investigators. *Kidney Int* 2004;66:1123-30.
 40. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risks individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 41. Wanner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol* 2001;14(Suppl 4):76-80.
 42. Rob Walker. Lipid lowering therapy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2005;10:S231-S4.
 43. Pierides AM, Alvarez UD, Kerr DN. Clofibrate-induced muscle damage in patients with renal failure. *Lancet* 1975;2:1279.
 44. Keilani T, Schleuter WA, Levin ML, Bettel DC. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Intern Med* 1993;118:246.
 45. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 1995;47:907.
 46. Lipscombe J et al. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol* 2001;55:39.
 47. Broeders N et al. Fibrate induced increase in blood urea and creatinin: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993.
 48. Gibbons LW, Gonzalez V, Gordon N, Grundy S. The prevalence of side effects with regular and sustained release nicotinic acid. *Am J Med* 1995;99:37.