

PARAGH GYÖRGY DR., SZTANEC FERENC DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS MAI GYAKORLATA – FÓKUSZBAN A VESEBETEGSÉGEK

KRÓNIKUS VESEBETEGEKNÉL A DYSLIPIDAEMIÁK EGY MÁSODLAGOS FORMÁJÁT ÉSZLELHETJÜK, AMELYET A TRIGLICERID ÉS A KIS DENS LDL-PARTIKULÁK SZÉRUMSZINTJÉNEK EMELKEDÉSE ÉS ALACSONY HDL-KOLESZTERIN JELLEMEZ. A 3-HIDROXI-3-METIL-GLUTARIL-CoA-REDUKTÁZ GÁTLÁSA STATINOKKAL KEDVEZŐ HATÁSSAL VAN A PROGRESSZÍV VESEELÉGTELENSÉGBEN. A STATINOK ÁLTAL KIFEJTETT HATÁSOK KÖZÜL NÉHÁNY VALÓSZÍNŰLEG FÜGGETLEN A KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ HATÁSUKTÓL, HISZ NEMCSAK A KOLESZTERIN SZINTÉZISÉT GÁTOLJÁK, HANEM A MEVALONÁT ÚTVONALAT ÉS AZ ÚN. IZOPRENOIDOK SZINTÉZISÉT IS. EZEK A MOLEKULÁK KÜLÖNBÖZŐ FEHÉRJÉK POSZTTTRANZLÁCIÓS MODIFIKÁCIÓJÁHOZ SZÜKSÉGESEK, AMELY FEHÉRJÉK FONTOS JELÁTVITELI ÚTVONALAKBAN ÉRINTETTEK ÉS GÁTLÁSUK SZÁMOS SEJTFUNKCIÓT BEFOLYÁSOL, EZÁLTAL A STATINOK PLEIOTRÓP HATÁST FEJTENEK KI. ÍGY A STATINOK NEMCSAK A VESEBETEGSÉGEK PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSÁBAN JÁTSZANAK JELENTŐS SZEREPE, HANEM VÉDENEK A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK ELLEN IS. A LEGÚJABB EREDMÉNYEK ALAPJÁN A STATINOK RENOPROTEKTÍV HATÁST FEJTENEK KI. A JELENLEG FOLYAMATBAN LÉVŐ PROSPEKTÍV, VESEBETEGEKEN VÉGZETT TANULMÁNYOK EREDMÉNYEI IS JELENTŐS MÉRTÉKBEN HOZZÁJÁRULNAK AZ ISMERETEK BŐVÜLÉSÉHEZ.

Kulcsszava: krónikus vesebetegség, dyslipidaemia, statinok renoprotektív hatás

THE CURRENT PRACTICE OF LIPID LOWERING THERAPY – FOCUS ON THE RENAL DISEASES. PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE EXPERIENCE A SECONDARY FORM OF DYSLIPIDEMIA CHARACTERIZED BY AN INCREASE IN SERUM TRIGLYCERIDES AND SMALL DENSE LDL PARTICLES, AND LOW HDL CHOLESTEROL LEVELS. INHIBITION OF 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-CoA-REDUCTASE BY STATINS HAS DEMONSTRATED BENEFICIAL EFFECTS IN PROGRESSIVE RENAL FAILURE. SOME OF THESE EFFECTS OF STATINS CAN BE SEEN INDEPENDENTLY OF THE CHOLESTEROL REDUCTION. STATINS INHIBIT NOT ONLY THE SYNTHESIS OF CHOLESTEROL BUT ALSO THE MEVALONATE PATHWAY AND THE SYNTHESIS OF THE SO-CALLED ISOPRENOIDS. THESE MOLECULES ARE ESSENTIAL FOR THE POSTTRANSLATIONAL MODIFICATION OF SEVERAL PROTEINS THAT ARE INVOLVED IN IMPORTANT SIGNALING PATHWAYS, AND THEIR INHIBITION INTERFERES WITH NUMEROUS IMPORTANT CELLULAR FUNCTIONS, LEADING TO THE PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE STATINS. STATINS, BECAUSE OF THESE EFFECTS, ARE POTENTIALLY USEFUL NOT ONLY IN CONTROLLING DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH RENAL DISEASE BUT ALSO IN PROTECTING THEM FROM CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS. RECENT EVIDENCE DOES SUGGEST THAT STATIN THERAPY ALSO MAY HAVE A RENOPROTECTIVE EFFECT. HOWEVER, LARGE STUDIES ARE NEEDED AND, IN PART, ARE ALREADY ONGOING, TO CONFIRM THESE BENEFICIAL EFFECTS.

Keywords: chronic renal disease, dyslipidemia, statin, renoprotective effect

A korábbi, nagy lipidcsökkentő tanulmányok azt igazolták, hogy a low-density-lipoprotein (LDL) csökkentés jelentős mértékben képes mérsékelni a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságát. Mind

a primer, mind a szekunder prevenciók tanulmányok azt igazolták, hogy az összhálozást és a kardiovaszkuláris betegségek kialakulási gyakoriságát csökkenti az LDL-koleszterin szintjének redukciója. Emellett igazolták azt,

hogy az ateroszklerózis progressziója is csökken a lipidcsökkentő kezelés hatására (1, 2, 3). Ezek eredményeként a legújabb ajánlások a nagyon magas kardiovaszkuláris rizikó kategóriában az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszte-

1. TÁBLÁZAT: A HYPERCHOLESTERINAEMIA, A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK KAPCSOLATA

	ÖSSZ-KOLESZTERIN (6,21 MMOL/L)	LDL-C (3,36 MMOL/L)	HDL-C (0,91 MMOL/L)	TRIGLICERID (2,26 MMOL/L)
ÁLTALÁNOS POPULÁCIÓ	↑15%	↑20%	↓40%	↑15%
KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG NEPHROSIS SZINDRÓMÁVAL	↑90%	↑85%	↓50%	↑60%
KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG NEPHROSIS SZINDRÓMA NÉLKÜL	↑30%	↑10%	↓35%	↑40%

rin-célértéket, a magas kardiovaszkuláris kockázati csoportban a 2,6 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértéket fogalmazzák meg (4).

A krónikus vesebetegségeknél a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) romlásával arányosan nő a kardiovaszkuláris rizikó (5). Ez a kockázat végstádiumú vesebetegségben igen jelentős mértékű: a végstádiumú 25–34 éves vesebetegnek olyan kardiovaszkuláris rizikója van, mint egy nem vesebeteg 85 évesnek, és ez a kockázat az életkor előrehaladtával tovább nő (6). Ennek az a magyarázata, hogy a vesebetegségeknél a klasszikus rizikótényezőkön kívül (hipertónia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) egyéb rizikófaktorok is jelen vannak, és ezek összeadódva fokozzák a kardiovaszkuláris betegségek incidenciáját. A legfontosabbak ezek közül a kalcium- és foszfátanyagcsere zavara, a hyperparathyreosis, a krónikus gyulladás és a hyperhomocysteinaemia (7).

A LIPIDANYAGCSERE ZAVARAI KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGBEN

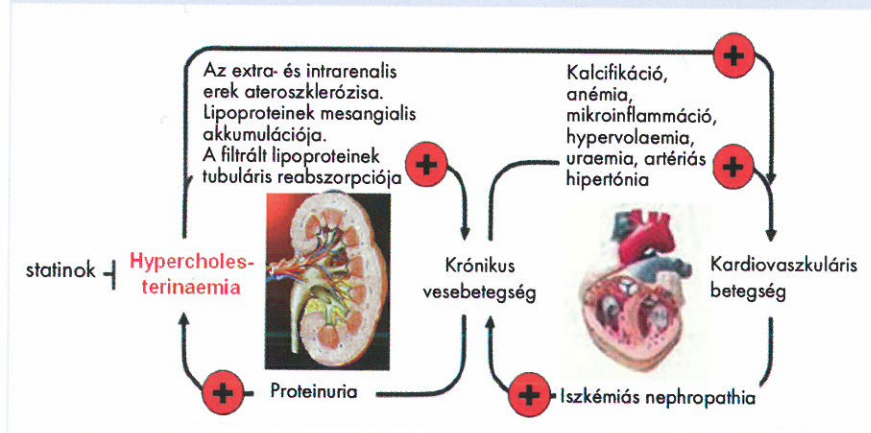
A krónikus veseelégtelenségeknél, a diabéteszes dyslipidaemiához hasonló atherogen szekunder dyslipidaemia alakul ki. A trigliceridszint emelkedik. Ennek az oka, hogy a májban fokozódik a very low-density lipoprotein (VLDL) képződése, emellett csökken a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása azáltal, hogy a lipoproteinlipáz enzim aktivitása is csökken. Az enzimaktivitás változásáért az egyik fehérférfé, az apolipoprotein-CIII felelős, amely gátolja a lipoprotein-lipázt, s így a VLDL kórosan felszaporodik. Ezen kívül csökken egy másik kulcsenzim, a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős hepatikus lipáz aktivitása. Emiatt a keringésből nehezebben tűnnek el a trigliceridben gazdag lipidpartikulák, és ez a triglicerid szérum szintjének emelkedéséhez

vezet (8, 9). Az összkoleszterin szintje az esetek jelentős hányadában lényegesen nem változik, viszont igen gyakori az antiatherogen hatású high-density lipoprotein (HDL) szintjének csökkenése krónikus vesebetegségeknél (10, 11). Ezt igazolja egy Chan és mtsai által elvégzett vizsgálat is, ahol kimutatták, hogy az átlagpopulációban az összkoleszterin szintje 20%-ban magasabb a kívánatos értéknél, az LDL-koleszterin 40%-ban magasabb, a HDL-koleszterin szintje 15%-ban alacsonyabb, a triglicerid szintje pedig 15%-ban magasabb a kívánatos célértékhez képest. Ehhez viszonyítva nephrosis szindrómában szignifikánsan nagyobb az eltérés az átlagpopulációhoz képest. Krónikus veseelégtelenségben, nephrosis szindróma nélkül, szignifikánsan nagyobb eltérést találtak az összkoleszterin, a HDL-koleszterin és a trigliceridszintekben is az átlagpopulációhoz viszonyítva (12) (1. táblázat). Ezek a lipideltérések is hozzájárulnak ahhoz, hogy a legtöbb krónikus vesebeteg nem éli meg, hogy végstádiumú veseelégtelensége alakuljon ki, hiszen előbb meghal kardiovaszkuláris betegségben (13).

A DYSLIPIDAEMIÁK HATÁSA A VESEFUNKCIÓRA

A lipideltérések vesefunkcióra gyakorolt hatását in vitro és in vivo tanulmányok sora vizsgálja. A korábbi experimentális vizsgálatok azt igazolták, hogy a lipidek magas szérum szintje fokozza a glomerularis lipidfelhalmozódást. Az ennek következtében kialakuló glomerularis makrofágaktiváció és a mesangialis sejtek proliferációja a vesebetegség progressziójához vezet (14) (1. ábra). Néhány korábbi tanulmány elsődleges végpontja nem a vese-funkcióra gyakorolt hatás volt, hanem a kardiovaszkuláris betegségekre gyakorolt hatás. Ezen tanulmányok post hoc analízise azt mutatta, hogy a nagy betegszámokon végzett tanulmányok mindegyikében a lipidcsökkentő kezelés hatására javult a GFR (15, 16, 17). Más tanulmányokban, ahol primáren a vesebetegség progresszióját vizsgálták a lipidcsökkentő kezelés során, azt találták, hogy az esetek jelentős részében szignifikánsan javult a vese-funkció a lipidcsökkentő kezelést követően (18, 19, 20, 21, 22, 23). Az

1. ÁBRA: AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓ, A KRÓNIKUS VESEBETEGEK ÉS A VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK LIPIDSZINTJEINEK ELTÉRÉSE A CÉLÉRTÉKEKHEZ KÉPEST (CHAN ÉS MTSAI)



experimentális vizsgálatok tapasztalata, amely szerint a lipidcsökkentő kezelés gátolja a vesebetegség progresszióját, klinikai tanulmányokban is igazolásra kerül (24, 25). Végstádiumú vesebetegeknél nem vizsgálhatjuk, hogy milyen a vesefunkcióra gyakorolt hatás, ezért elsősorban azt nézzük, hogy a kardiovaszkuláris eseményeket hogy befolyásolja a lipidcsökkentő kezelés. Két nagyobb tanulmány jelent meg a témában. Az egyik tanulmány hemodializált betegek esetében azt igazolta, hogy 36%-kal csökkent a kardiovaszkuláris halálozás a statin szedők körében a statinkészítményt nem szedőkhöz képest (26). Egy másik nagy, prospektív tanulmány diabéteszes hemodializált betegeknél 4 éves követés során azt találta, hogy nem volt szignifikáns változás a kardiovaszkuláris végpontokban. Azt fogalmazták meg, hogy nem is biztos, hogy ezen betegeknek 1,6 és 4 mmol/l közötti LDL-értéknél kell valamit tennünk a lipidcsökkentés terén. Hozzá kell azonban tenni, hogy az említett tanulmányba bevont betegek diabéteszes betegek voltak, akiknek már a bevonáskor jelentős mértékű kardiovaszkuláris érintettségük volt, és egyéb olyan metabolikus eltérésekkel rendelkeztek, amelyek befolyásolták a tanulmány eredményét (27).

A STATINOK HATÁSA A GYULLADÁSOS ÉS IMMUNFOLYAMATOKRA

A korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a statinok számos gyulladásos és immunmediátor expresszióját jelentős mértékben gátolják. Ennek hátterében az áll, hogy a statinok gátolják a mevalonát képződést, és így az ún. izoprenoidok: a geranil-geranil-pirofoszfát és a farnesil-pirofoszfát képződését, és ezáltal a prenilizált fehérjék képződését, amelyek jelentős szerepet játszanak a gyulladásos és immunfolyamatok kulcsfontosságú jelátviteli folyamataiban (28, 29). Ezért érdekes az, hogy vajon a vesetranszplantációt követően, amikor az immunszuppresszív kezelésnek jelentős szerepe van a kilökődés megakadályozásában, így a vese túlélésében, vajon milyen hatása lehet a statinoknak. Az egyik ilyen vizsgálat azt mutatta ki, hogy a koleszterinszint csökkentése mellett a prava-

statin kezelés szignifikánsan csökkentette a rejekció előfordulási arányát is (30). Egy másik nagyobb betegszámú vizsgálatban nem találtak szignifikáns csökkenést a rejekció előfordulásában (31). Ugyanakkor az ennél jóval nagyobb betegszámmal elvégzett ALERT-vizsgálatban azt találták, hogy sem a primer kardiovaszkuláris végpontokban, sem a vesefunkcióban, sem pedig a rejekció vonatkozásában nem volt szignifikáns eltérés a statint szedő és nem szedő betegek között (32). Az előbb említettek alapján a statinok, pleiotróp hatásukon keresztül, a gyulladásos és immunológiai folyamatokra hatva talán csökkenthetik a rejekciót, bár ez a hatás függhet az alkalmazott statinkészítmény típusától is (29). Az előbb említett tanulmányokban ugyanis nem azokat a statinkészítményeket alkalmazták, amelyeknek a legmarkánsabb a pleiotróp hatása. Talán ennek köszönhető néhány tanulmány negatív eredménye is. A Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia úgy fogalmazott, hogy a lipidcsökkentő kezelés vonatkozásában a krónikus vesebetegeknél abban az esetben, ha a GFR 60 ml/min/1,73 m²-nél kisebb, magas rizikó kategóriába kell a betegeket besorolni. Ebben az esetben a 2,6 mmol/l-es LDL-koleszterinszint az ajánlott célérték (33).

A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉNEK IRÁNYELVEI KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN

Az egyéb lipidparaméterek vonatkozásában az ATP-III és egyéb ajánlások

alapján a következőképpen kell a vesebetegeket kezelni. Abban az esetben, ha a trigliceridszint 5,6 mmol/l felett van, törekedni kell a mielőbbi csökkentésére a pancreatitis kialakulásának veszélye miatt. Elsődlegesen életmód-változtatás és diéta ajánlott. Amennyiben az életmód-változtatás és diéta eredménytelen, fibrát vagy nikotinsav alkalmazását kell bevetni. Ha a kiindulási LDL-koleszterinszint 2,6 mmol/l és 3,3 mmol/l között van, akkor az elsődleges megközelítés ebben az esetben is az életmódbeli változtatás. Ha ezzel nem érjük el a 2,6 mmol/l LDL-koleszterin-célértéket, akkor kisdózisú statinkezelés alkalmazása jön szóba. Ha ez sem vezet eredményre, akkor kombinált kezelést alkalmazhatunk. Ha a kiindulási LDL-koleszterinszint 3,3 mmol/l felett van, a kezdeti kezelésnél nem elégszünk meg az életmódbeli változtatással, hanem az életmódbeli változtatással együtt a kisdózisú statinkezelést el kell kezdeni. Ha ez nem vezet eredményre, akkor a nagy dózisú statinkezelést kell alkalmazni. Ha a triglicerid szintje 2,3 mmol/l felett van, akkor nagyon fontos a non-HDL-koleszterinszintet, mint célértéket megjelölni 3,3 mmol/l-es célértéknek és ebben az esetben életmódbeli változás mellett a kisdózisú statinkezelést ajánlja a nemzetközi irodalom is (7, 34) (2. táblázat).

MELYIK STATINKÉSZÍTMÉNY AJÁNLOHATÓ VESEELÉGTELENSÉGBEN?

A vesefunkció beszűkülése módosíthatja a lipidcsökkentők, köztük a

2. TÁBLÁZAT: A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉNEK AJÁNLOTT ALGORITMUSA KRÓNIKUS VESÉBETEGSÉGBEN. TG TRIGLICERID, LDL LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, HDL HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN

DYSLIPIDAEMIA	CÉL	KEZDETI TERÁPIA	KÉSŐBBI TERÁPIA	EGYÉB GYÓGYSZERES ALTERNATÍVA
TG >5,6 mmol/l	TG <5,6 mmol/l	ÉLETMÓD-VÁLT.	ÉLETMÓD-VÁLT.+ FIBRÁT V. NIACIN	FIBRÁT V. NIACIN
LDL 2,6–3,3 mmol/l	LDL <2,6 mmol/l	ÉLETMÓD-VÁLT.	ÉLETMÓD-VÁLT.+ KISDÓZISÚ STATIN	IONCSERÉLŐ GYANTA V. NIACIN
LDL <3,3 mmol/l	LDL <2,6 mmol/l	ÉLETMÓD-VÁLT.+ KISDÓZISÚ STATIN	ÉLETMÓD-VÁLT.+ MAX.DÓZISÚ STATIN	IONCSERÉLŐ GYANTA V. NIACIN
TG >2,3 mmol/l ÉS NON-HDL >3,3 mmol/l	NON-HDL <3,3 mmol/l	ÉLETMÓD-VÁLT.+ KISDÓZISÚ STATIN	ÉLETMÓD-VÁLT.+ MAX. DÓZISÚ STATIN	FIBRÁT V. NIACIN

statinok metabolizmusát és növelheti a nem kívánt mellékhatások előfordulási gyakoriságát. Az atorvastatin csak 6%-ban választódik ki a vesén keresztül, ezért beszűkült vesefunkció esetén ez a statinkészítmény az egyik ésszerű választás. A rosuvastatin 10%-ban választódik ki a vesén keresztül. A fluvastatin ennél kissé nagyobb százalékban választódik ki, de az inaktív metabolit formájában, ezért elsősorban ezek a statinkészítmények azok, amelyeket előnyben kell részesíteni beszűkült vesefunkció esetén (35). A fibrátok és statinok dózisének megállapításakor figyelembe kell venni az aktuális GFR-értékeket is (7, 36) (3. és 4. táblázat).

A STATINKEZELÉS JELENTŐSÉGE VESE-ELÉGTELENSÉGBEN

A statinok, részben azért, hogy csökkentik a lipoproteinszintet, a korábban említett mechanizmussal gátolják a lipidek glomerularis felhalmozódását, ezáltal a glomerularis makrofág-aktivációt és mesangialis sejtproliferációt. Ezáltal protektív hatást fejtenek ki a vesebetegség progressziójával szemben. Másrészt csökkentik a nonszterol izoprenoidok termelődését, így a pleiotróp hatásuk révén fejtenek ki kedvező hatást, és mérséklék a vesebetegség, valamint az ateroszklerózis progresszióját (37, 38). A fenti kedvező folyamatok alátámasztásához to-

3. TÁBLÁZAT: A FIBRÁTOK JAVASOLT DÓZISAI A GLOMERULARIS FILTRÁCIÓS RÁTA (GFR) FÜGGVÉNYÉBEN

FIBRÁT	GRF-SZINT (ML/MIN/1,73 M ²)			
	>90	60-90	15-59	<15
BEZAFIBRÁT	3×200 MG	2×200 MG	200 MG	ELKERÜLNI
CLOFIBRÁT	2×1000 MG	1000 MG	500 MG	ELKERÜLNI
CIPROFIBRÁT	200 MG	?	?	?
FENOFIBRÁT	201 MG	134 MG	67 MG	ELKERÜLNI
GEMFIBROZIL	2×600 MG	2×600 MG	2×600 MG	2×600 MG

4. TÁBLÁZAT: A STATINOK JAVASOLT DÓZISAI A GLOMERULARIS FILTRÁCIÓS RÁTA (GFR) FÜGGVÉNYÉBEN ÉS CYCLOSPORIN KEZELÉS MELLETT

STATIN	GRF-SZINT (ML/MIN/1,73 M ²)		
	>30	>30 V. DIALÍZIS	CYCLOSPORINNAL
ATORVASTATIN	10-80 MG	10-80 MG	10-40 MG
FLUVASTATIN	20-80 MG	10-40 MG	10-40 MG
LOVASTATIN	20-80 MG	10-40 MG	10-40 MG
PRAVASTATIN	20-40 MG	20-40 MG	20-40 MG
SIMVASTATIN	20-80 MG	10-40 MG	10-40 MG

vábbi tanulmányok szükségesek. Két olyan, jelenleg is folyamatban lévő tanulmány van, amelyek nagy beteganyagban vizsgálják a statinkezelés vese-funkcióra és kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását. Ezek az AURORA (39), illetve a SHARP (40) vizsgálat.

Az AURORA-vizsgálat 2700 hemodializált betegnél rosuvastatinnal, a SHARP-tanulmány pedig 9000 króni-

kus vesebetegnél simvastatin + ezetimib együttes alkalmazása mellett vizsgálja a kardiovaszkuláris végpontokat. Reméljük, hogy ezek a tanulmányok megerősítik azt a korábban nem vesebetegknél észlelt tapasztalatot, hogy a lipidcsökkentő kezelés ebben a betegcsoportban is szignifikánsan és markánsan csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást, emellett gátolja a vesebetegség progresszióját.

IRODALOM

- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROSPER study group: PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–2146.
- Grundt SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–7325.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112–119.
- 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* 2001; 285: 2486–2497.
- Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A20–23.
- Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401–410.
- Parsy D, Dracon M, Cachera C, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 51–56.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246–1261.
- Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singap* 2005; 34: 31–35.
- Baber U, Toto RD, de Lemos JA. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure. *Am Heart J* 2007; 153: 471–477.
- Steinmetz OM, Panzer U, Stahl RA, et al. Statin therapy in patients with chronic kidney disease: to use or not to use. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 519–527.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Cholesterol and

- Recurrent Events Trial Investigators: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–1613.
16. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 17. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102: 52–60.
 18. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–269.
 19. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601–1608.
 20. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565–570.
 21. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 67–73.
 22. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, et al. Effect of fluvastatin and dipyridamole on proteinuria and renal function in childhood IgA nephropathy with mild histological findings and moderate proteinuria. *Clin Nephrol* 2003; 60: 85–89.
 23. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, et al. No effect of fluvastatin on the bone mineral density of children with minimal change glomerulonephritis and some focal mesangial cell proliferation, other than an ameliorating effect on their proteinuria. *Clin Nephrol* 2005; 63: 74–79.
 24. Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057–2064.
 25. Hernandez-Presa MA, Martin-Ventura JL, Ortego M, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002; 160: 49–58.
 26. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA-reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297–304.
 27. Wanner C, Krane V, Olschewski M, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
 28. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002; 110: 285–288.
 29. DeGraba TJ. Immunogenetic susceptibility of atherosclerotic stroke: implications on current and future treatment of vascular inflammation. *Stroke* 2004; 35 (11 Suppl 1): 2712–2719.
 30. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627.
 31. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990–1997.
 32. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators: Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549–1555.
 33. II. Magyar terápiás Konszenzus Konferencia, a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Összeállította a Társaság Munkabizottsága: Szollár L, Paragh Gy, Pados Gy. *Metabolizmus* 2005; 4: 260–261.
 34. Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 31–35.
 35. Athyros VG, Karagiannis A, Kakafika A, et al. Statins and renal function. Is the compound and dose making a difference? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 963–964.
 36. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. National Kidney Foundation. 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 Transplant* 2004; 4 (Suppl 7): 13–53.
 37. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910–920.
 38. Kaplan R, Aynedjian HS, Schlondorff D, Bank N. Renal vasoconstriction caused by short-term cholesterol feeding is corrected by thromboxane antagonist or probucol. *J Clin Invest* 1990; 86: 1707–1714.
 39. Fellström BC, Holdaas H, Jardine AG. Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S204–S206.
 40. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 84 (Suppl): S207–S210.