

## \* Δυσλιπιδαιμία και χρόνια νεφρική νόσος. Σύγχρονες αντιλήψεις και προοπτικές στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Π. Θεοφίλης  
Π. Παπαποστόλου  
Γ. Βλαχοπάνος

Αικ. Βορδώνη  
Μ. Κουκουλάκη  
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη σύγχρονη εποχή, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μια πάθηση με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση και υψηλά επίπεδα θνητότητας και θνησιμότητας. Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ περιλαμβάνει τη ρύθμιση των κλασικών τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ανάμεσα στους οποίους η δυσλιπιδαιμία παίζει σημαντικό ρόλο. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σταδιακά σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και χαρακτηριστικές τροποποιήσεις της δομής, του μεταβολισμού και της μεταφοράς της χοληστερόλης.

Η χορήγηση στατινών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με νεφρική νόσο. Ωστόσο, η χορήγησή τους σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και η αποτελεσματικότητά τους είναι αντικείμενο διχογνωμιών. Σε αυτούς τους ασθενείς καινοτόμες θεραπείες στοχεύουν στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, της PCSK9 και της Lp(a). Επιπρόσθετα, ερευνητικές μελέτες που διεξάγονται σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου αναπτρώνουν τις ελπίδες μας και ανοίγουν νέες προοπτικές για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζουμε πρόσφατα δεδομένα για τη δυσλιπιδαιμία στη ΧΝΝ καθώς και τρέχουσες εξελίξεις στον τομέα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

**Λέξεις-κλειδιά:** δυσλιπιδαιμία, χρόνια νεφρική νόσος, εντερικό μικροβίωμα, PCSK9, υπερτριγλυκεριδαιμία

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αναγνωρίζεται πλέον ως παγκόσμιο πρόβλημα που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>1</sup>. Αποτελεί σημαντική αιτία για την εμφάνιση υπέρτασης, υπερωτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH), οστεοδυστροφίας και αναιμίας αλλά αντιπροσωπεύει και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης και αθηρωμάτωσης τόσο των στεφανιαίων όσο και των περιφερικών αρτηριών (καρδιο-νεφρικό σύνδρομο)<sup>2</sup>.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ με τα πολλαπλά επιπρό-

σθετα προβλήματα που εμφανίζουν είναι πολύ πιο πιθανό να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο παρά να οδηγηθούν σε τελικό στάδιο ΧΝΝ<sup>2</sup>.

Η επίπτωση της ΧΝΝ τις τελευταίες δεκαετίες προοδευτικά σημειώνει άνοδο<sup>3</sup>, ακολουθώντας την επίπτωση άλλων μεταβολικών νοσημάτων όπως του σακχαρώδους διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης<sup>4-6</sup>. Τα τελευταία 15 χρόνια (2000-2015), επισημαίνεται η εντυπωσιακή αύξηση κατά 10% της διαβητικής νεφροπάθειας που εξελίσσεται σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου<sup>7</sup>.

Σήμερα υποστηρίζεται ότι η ΧΝΝ αποτελεί ανε-

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

• E-mail: rigaska@gmail.com

ξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>1</sup>. Πράγματι, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση εμφανίζει γενικευμένες αρτηριακές ελασβεστώσεις με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>8,9</sup>. Υπολογίζεται ότι το 7,6% των ετησίων θανάτων συσχετίζεται με τη νεφρική δυσλειτουργία<sup>10</sup>.

Στους ασθενείς με ΧΝΝ οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και έχουν σκοπό την αντιμετώπιση/τροποποίηση των γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη) αλλά και αυτών που προκαλούνται από την ίδια τη νεφρική νόσο (αναιμία, υπερπαραθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια βιταμίνης D, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή)<sup>11</sup>.

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία εμφανίζεται διχογνωμία στη χορήγηση στατινών για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ασχολείται με τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτών των σκευασμάτων στη ΧΝΝ καθώς και με τις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της δυσλιπιδαιμίας που περιγράφονται σε κλινικές δοκιμές.

### Δυσλιπιδαιμία και ΧΝΝ

Πέρα από τον ρόλο της στην αθηρωμάτωση, η δυσλιπιδαιμία συσχετίζεται άμεσα με αυξημένα επίπεδα δραστικών ριζών οξυγόνου και οξείδωσης λιπιδίων και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>12</sup>. Επιπρόσθετα, η δυσλιπιδαιμία εμπλέκεται σε αρκετές κυτταρικές διεργασίες όπως, για παράδειγμα, τη σηματοδότηση και την παραγωγή ενέργειας με τους νεφρούς να διαδραματίζουν προεξέχοντα ρόλο στην πρόσληψη, την παραγωγή, τη μεταφορά και την απέκκριση των λιπιδίων<sup>13</sup>.

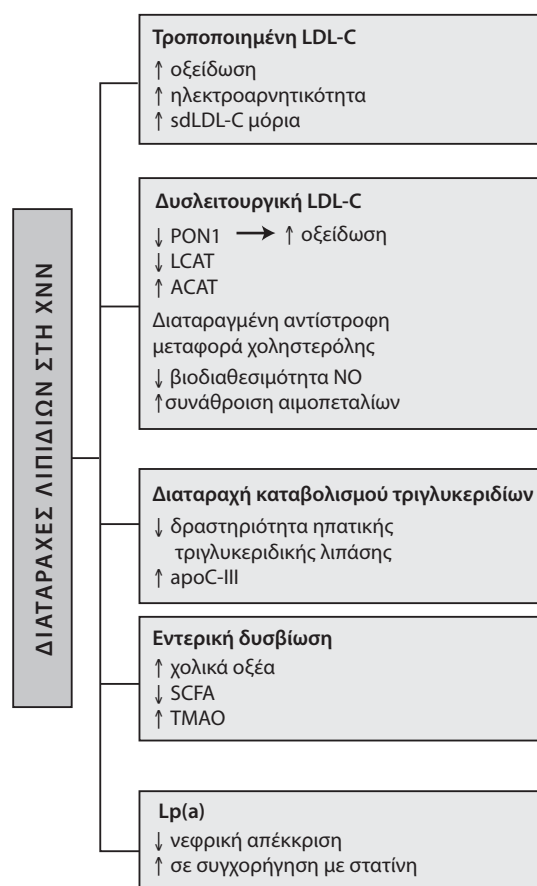
### ΧΝΝ και λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C)

Η LDL-C αποτελεί το κύριο μόριο μεταφοράς της χοληστερόλης και θεωρείται ο βασικός στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Παρ' όλο που τα επίπεδά της σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η σύνθεση και η δομή της αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες δυσμενούς έκβασης στη νεφρική νόσο (Εικόνα 1).

Στη ΧΝΝ στα πλαίσια της φλεγμονής και του

αυξημένου οξειδωτικού στρες η οξείδωση της LDL-C ακόμη και σε μικρότερα επίπεδα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών<sup>14</sup>.

Τα πολύ υψηλότερα επίπεδα της ηλεκτροαρνητικής LDL-C (eLDL-C) που προκαλούνται από την αύξηση του υποκλάσματος L5 στη νεφρική νόσο, επιδεινώνουν τη φλεγμονή και συνεπώς την αθηρωμάτωση. Στους προτεινόμενους μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε προφλεγμονώδη M1 μακροφάγα μέσω της δράσης της LDL-C στον υποδοχέα lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) καθώς επίσης και η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3<sup>15,16</sup>. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν τα μικρά πυκνά LDL-C (sdLDL-C) σωματίδια που χάρη στην εύκολη οξείδωσή τους, έχουν την ικανότητα να διεισδύουν εύκολα στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>17</sup>. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε τη σχέση μεταξύ των μορίων αυτών και της στεφανιαίας νόσου<sup>18</sup>. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα υψηλότερα επίπεδα των sdLDL-C θα μπορούσαν να αποτελούν σημαντικό βιοδείκτη για τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>19,20</sup>.



Εικόνα 1.

## Ο ρόλος της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C)

Η HDL-C είναι γνωστή για τον ρόλο της στην καρδιοπροστασία<sup>21</sup>. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η HDL-C μέσω ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξέος (eNOS) αυξάνει τα επίπεδα του NO και ανταγωνίζεται την παραγωγή των δραστικών ριζών οξυγόνου. Αυτός θεωρείται ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθελίου<sup>22,23</sup>. Θεωρείται ένας αντιφλεγμονώδης διαμεσολαβητής χάρη στην ικανότητα να ελαττώνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης μειώνοντας τη συσσώρευση των μονοκυττάρων<sup>24</sup>. Τέλος, η HDL-C εμφανίζει αντιθρομβωτικές ικανότητες που βασίζονται στη μειωμένη έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων και στην υπερέκφραση αντιθρομβωτικών ουσιών, ενώ η δράση της στην πρόληψη της οξειδωσης της LDL-C περιορίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>25,26</sup>. Στη XNN τα περισσότερα από τα οφέλη της HDL-C ελαχιστοποιούνται ή εξαλείφονται. Στη νεφρική δυσλειτουργία παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα παροξονάσης-1 που συσχετίζονται με αυξημένη οξειδωση της HDL-C ενώ σε επικείμενη έλλειψή της η συγγένωση των μαλονδιαλδεϋδών μπορεί να εντείνει την φωσφορυλίωση του eNOS και να μειώσει τη διαθεσιμότητα του NO<sup>27,28</sup>. Επιπρόσθετοι μηχανισμοί που έχουν επίσης προταθεί περιλαμβάνουν τη δράση της αυξημένης ApoA-1 την παραγωγή λεκθινοχοληστερολ-ακυλοτρανσφεράσης (LCAT), την υπερέκφραση του ακετυλο-συνένζυμου Α ακυλοτρανσφεράση-1 (ACAT-1) και την επηρεασμένη αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης<sup>29</sup>.

Συνεπώς στα άτομα με XNN παράγοντες όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για τη συσχέτιση μεταξύ της HDL-C και της αυξημένης θνητότητας<sup>30</sup>. Μια άλλη ενδιαφέρουσα άποψη είναι αυτή των Florens et al. που υποστήριξαν πως η καρβονυλίωση της HDL-C που συμβαίνει σε ασθενείς με XNN ήταν υπεύθυνη για την παθολογική συνάθροιση των αιμοπεταλίων, που οδηγεί έτσι στην αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>31</sup>.

## Η υπερτριγλυκεριδαμία στη XNN

Η υπερτριγλυκεριδαμία αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή σε ασθενείς με XNN. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων οφείλεται κατά κύριο λόγο στον μειωμένο καταβολισμό τους από την αδρανή ηπατική τριγλυκεριδική λιπάση. Επιπλέον, ο αυξημένος

αριθμός αναστολέων της λιπάσης, γνωστών και ως apoC-III, που προκαλείται από την ίδια την ουραιμία παίζει σημαντικό ρόλο στον μειωμένο καταβολισμό των εξαρτώμενων από λιποπρωτεϊνική λιπαση-λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια<sup>32</sup>. Επιπρόσθετα, για τις λιπιδαιμικές διαταραχές της νεφρικής δυσλειτουργίας χρήζει διερεύνησης και ο ρόλος του PCSK9 λόγω των θετικών συσχετίσεών του με την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo-B) και τα τριγλυκερίδια<sup>33</sup>. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι οι λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια και η Apo-B είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με XNN, αναδεικνύοντας έτσι έναν νέο θεραπευτικό στόχο<sup>34</sup>.

## Λιποπρωτεΐνη(a) [Lp(a)] και XNN

Η επίδραση της Lp(a) στη φλεγμονή, την αθηρωμάτωση και τη θρόμβωση έχει εδραιωθεί τα τελευταία χρόνια ισχυροποιώντας τη συσχέτισή της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>35-37</sup>. Η δομή της Lp(a) αποτελείται από Apo-B συνδεδεμένη με απολιποπρωτεΐνη(a), κωδικοποιημένη από το LPA γονίδιο του οποίου η έκφραση διαμεσολαβείται από το ήπαρ και τους νεφρούς<sup>37</sup>. Επιπλέον, η κάθαρση της Lp(a) εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Με τη σταδιακή επιδείνωση της σπειραματικής διήθησης στη XNN τα επίπεδά της αυξάνονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγάλα ισομερή απολιποπρωτεΐνης(a)<sup>38,39</sup>. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου σε ασθενείς με XNN<sup>36</sup>. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι και η χορήγηση στατινών σε πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα Lp(a), με πιο πιθανό μηχανισμό την αυξημένη έκφραση του LPA mRNA<sup>40</sup>.

## Εντερικό μικροβίωμα και μεταβολισμός λιπιδίων

Ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στην υγεία αποτελεί το επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας καθώς αλλαγές στη σύνθεσή του έχουν συσχετιστεί με αρκετές παθήσεις<sup>41</sup>. Ειδικότερα στους ασθενείς με XNN, έχει παρατηρηθεί σημαντική εντερική δυσβίωση<sup>42</sup>. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, αρκετά βακτηρίδια του εντέρου είναι ικανά να παράγουν χολικά οξέα από χολικά άλατα οδηγώντας σε ηπατικές και συστηματικές λιπιδαιμικές προσαρμογές

μέσω της δράσης τους στον πυρήνα ή σε υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G<sup>43</sup>. Επιπρόσθετα, η έλλειψη των βακτηριδίων που εμπλέκονται στη ζύμωση των μη εύπεπτων υδατανθράκων προκαλεί την απώλεια ευεργετικών μεταβολιτών, ιδίως λιπαρών οξέων μικρών αλύσεων που είναι σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού των λιπιδίων<sup>44</sup>. Τέλος και το N οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO), ως προϊόν του μεταβολισμού της χολίνης και της L-καρνιτίνης, έχει φανεί ότι συσχετίζεται με αυξημένη αθηρογόνο δράση μέσω της επίδρασής του στην αντίστροφη μεταφορά και τον μεταβολισμό της χοληστερόλης καθώς και της σύνθεσης των χολικών οξέων<sup>45-47</sup>.

## Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ

### Διατροφικές παρεμβάσεις

Οι βασικές διατροφικές παρεμβάσεις είναι το αρχικό βήμα προς τη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ. Η μεσογειακή διατροφή έχει μελετηθεί εκτενώς, οδηγώντας σε ένα βελτιωμένο προφίλ λιπιδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση νεφρού<sup>48</sup>. Επιπρόσθετα, τα οφέλη μιας δίαιτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στα επίπεδα χοληστερόλης και της νεφρικής λειτουργίας έχουν επαρκώς μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο<sup>49</sup>. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες προκαλούν ευνοϊκά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και το προφίλ λιπιδίων σε νεφροπαθείς ασθενείς<sup>50</sup>. Πρόσφατα,

σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας τα συμπληρώματα διατροφής με ρεοβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που προέρχεται από τους σπόρους και τη φλούδα των κόκκινων σταφυλιών, αποδείχθηκε ότι βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία και τον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω πρόκλησης αυτοφαγίας<sup>51</sup>.

### Στατίνες

Η ευεργετική δράση των στατινών στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου έχει εδραιωθεί με αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες, που έδειξαν σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο μηχανισμός δράσης τους και οι πλειοτροπικές τους δράσεις δεν περιορίζονται στη μείωση των λιπιδίων, αλλά επηρεάζουν τα πιο σημαντικά μονοπάτια φλεγμονής και θρόμβωσης<sup>52,53</sup>.

Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν ως άξονα της υπολιπιδαιμικής αγωγής τη χορήγηση στατινών (Πίνακας 1). Οι πρόσφατες διεθνείς οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών συνιστούν τη χορήγηση στατινών έως το στάδιο 5 ΧΝΝ<sup>54-56</sup>, παρά το μειωμένο όφελος που παρατηρείται στη συγκεκριμένη υποομάδα.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση

**Πίνακας 1.** Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη μείωση της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ

	ACC/AHA <sup>48</sup>	ESC/EAS <sup>47</sup>	CCS <sup>49</sup>
Έτος	2018	2019	2016
<b>ΧΝΝ</b>			
Ενδείξεις	Ηλικία 40-75 years + LDL-C μεταξύ 70-189 mg/dl + 10ετές risk score ≥7,5%	KDOQI στάδιο 3-5 ΧΝΝ	Ηλικία ≥50 έτη + eGFR <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> or ACR > 3 mg/mmol
Θεραπεία	Μέτριας ισχύος στατίνη ± εζετιμίμπη	Στατίνη ± εζετιμίμπη	Στατίνη ± εζετιμίμπη
<b>ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση</b>			
Υπό θεραπεία με στατίνη	Συνέχιση στατίνης	Συνέχιση στατίνης	Συνέχιση στατίνης
Άνευ αγωγής	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται εάν δεν συνυπάρχει καρδιαγγειακή νόσος	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ESC: European Society of Cardiology, EAS: European Atherosclerosis Society, CCS: Canadian Cardiovascular Society, ACR: albumin/creatinine ratio



των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>57,58</sup>. Σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχει παρατηρηθεί ότι η δράση των στατινών εξαρτάται από τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας<sup>59-61</sup>. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, η θεραπεία με στατίνες παραμένει βαρυσήμαντη για τη δευτερογενή πρόληψη και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>62</sup>. Αντίθετα, με βάση τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών [63-66] και μετα-αναλύσεων<sup>67,68</sup> η θεραπεία με στατίνη δεν φαίνεται να προσφέρει αξιοσημείωτα οφέλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης, ενώ και η αύξηση των επιπέδων της Lp(a) κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα μπορούσε να είναι μια ικανοποιητική εξήγηση<sup>40</sup>.

Μετά την έναρξη της νεφρικής υποκατάστασης η συνέχιση της θεραπείας με στατίνες είναι άλλο ένα πεδίο επιστημονικού ενδιαφέροντος και σε πρόσφατη μελέτη από τους Streja et al υποστηρίζεται η ευνοϊκή επίδραση των στατινών στους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία<sup>69</sup>.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, παρ' όλο που η θεραπεία με στατίνη μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα της χοληστερόλης δεν έχουμε αξιόπιστα αποτελέσματα<sup>70</sup>. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση συμμετείχε στη μελέτη SHARP και δεν φάνηκε ότι αποκόμισε καρδιαγγειακό όφελος<sup>63</sup>. Ωστόσο, δεδομένα από αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση υποστηρίζουν τη μείωση της ολικής θνητότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη<sup>71,72</sup>.

### Φιμπράτες και XNN

Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με XNN, τοποθετούν την απόφαση για τη χορήγηση των φιβρατών ως μια σημαντική παρέμβαση για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την ενεργοποίηση υποδοχών πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωματιών (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPARα) που συσχετίζονται με την ομοιοστασία των τριγλυκεριδίων, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Σε μετα-ανάλυση που περιέλαβε 10 μελέτες και 17.000 ασθενείς με ήπια προς μέτρια XNN σημειώθηκε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν φιβράτες<sup>73</sup>. Η παλαιότερη γενιά φιβρατών ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας η οποία, αν και αναστρέψιμη σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, θα μπορούσε

να είναι σημαντική στον πληθυσμό των νεφροπαθών. Επιπρόσθετα, οι μυαλγίες είναι όλο και συχνότερες όταν συγχροούνται με στατίνη. Μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο παρατήρησε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της εξέλιξης της νεφροπάθειας μετά από τη χορήγηση φενοφιμπράτης<sup>74</sup>.

Ένα πρόσφατα κατασκευασμένο μόριο, η πεμαφιμπράτη, είναι πλέον στο προσκήνιο εξαιτίας της ικανότητάς της να αλληλοεπιδρά εκλεκτικά με τον PPARα. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL-C και μείωση της φλεγμονής, διαδικασίες που στο σύνολό τους καταστέλλουν την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας<sup>75-77</sup>. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι το μόριο παρέχει νεφροπροστασία μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες και της εναπόθεσης λιπιδίων<sup>78</sup>, ενώ η ηπατική του αποβολή δείχνει ότι δεν έχει σημαντική αλληλοεπίδραση με τις στατίνες. Σε κλινικό επίπεδο η χορήγηση πεμαφιμπράτης συγκριτικά με τη φενοφιμπράτη παρουσίασε μεγαλύτερη υπολιπιδαιμική ισχύ<sup>79</sup>. Στους ασθενείς με XNN αλλά και όσους υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, η πεμαφιμπράτη παρουσίασε ισχυρή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, χωρίς να παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Άλλο ένα στοιχείο που χρήζει σχολιασμού είναι η μεγαλύτερη μείωση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και των sdLDL-C σε ασθενείς με σοβαρή XNN<sup>80</sup>.

### Αναστολείς των PCSK9 και XNN

Η ανακάλυψη των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9, ενός μορίου που σχετίζεται με την αποδόμηση του LDL υποδοχέα, έχει αλλάξει τα δεδομένα στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε περιστατικά με ανέφικτους θεραπευτικούς στόχους παρά τη μέγιστη θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμπη. Πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες παρείχαν ισχυρά πειστήρια όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9 στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>81</sup>. Post-hoc αναλύσεις των συγκεκριμένων μελετών έδειξαν ότι τα τελικά αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια XNN<sup>82,83</sup>. Δυστυχώς, καμία μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με προχωρημένη XNN. Σε πρόσφατη φαρμακοκινητική μελέτη της εβολοκουμίμπης που συμπεριέλαβε ασθενείς με σοβαρή XNN (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές

διαφορές και το σκεύασμα διατήρησε την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με τη μείωση της LDL-C<sup>84</sup>. Επιπρόσθετα, μια ανάλυση των μελετών του ολιγονουκλεοτιδίου Inclisiran (small interfering RNA ή siRNA), σε ασθενείς με ΧΝΝ (eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) παρουσίασε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τον γενικό πληθυσμό<sup>85</sup>.

## Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

### Μείωση της Lp(a)

Η Lp(a) εμπλέκεται αιτιολογικά και γενετικά στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε έδαφος βέλτιστης θεραπείας με στατίνη, η Lp(a) αποτελεί προγνωστικό δείκτη των ανεπιθύμητων συμβάντων ενώ η χορήγηση στατινών και εξετιμίμπης, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδά της<sup>86</sup>. Οι μελέτες της αναστολής των PCSK9 έδειξαν μέτρια μείωση των επιπέδων της Lp(a) η οποία, ωστόσο, ήταν ανεπαρκής για να οδηγήσει σε αξιοσημείωτο κλινικό όφελος<sup>87</sup>.

Μια νέα θεραπεία βασισμένη σε συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο που στοχεύει στο mRNA του γονιδίου LP(a), υπό την ονομασία pelacarsen, πέτυχε μια μείωση κατά 70% της Lp(a) σε υγιείς εθελοντές<sup>88</sup>. Σε μελέτη φάσης II σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη Lp(a), παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη απάντηση, χωρίς σημαντικές παρενέργειες<sup>89</sup>. Δυστυχώς, και πάλι ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και δεν θα εκπροσωπηθούν επαρκώς στην υπό εξέλιξη μελέτη HORIZON (NCT03506854), κάνοντας τη χρήση του pelacarsen σε ασθενείς με ΧΝΝ μη δυνατή λόγω έλλειψης δεδομένων.

### Τροποποίηση εντερικού μικροβιώματος

Η εντερική δυσβίωση έχει συσχετιστεί με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και, συνεπώς, με αθηροσκλήρωση. Στη ΧΝΝ οι συχνότερες αλλαγές στο εντερικό βακτηριακό περιβάλλον επιδεινώνουν τις προαναφερθείσες διαδικασίες. Υποστηρίζεται ότι η αποτελεσματική βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση. Η μείωση των βακτηρίων που ευθύνονται για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού λόγω της ζύμωσης των φυτικών ινών στο πλαίσιο της νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί στόχο διατροφικών παρεμβάσεων πλούσιων σε φυτικές ίνες. Στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης οι φυτικές ίνες του ρεβιθιού φαίνεται να αυξάνουν τον αριθμό των εντερικών βακτηριοειδών

και λακτοβάκιλλων, οδηγώντας σε ευνοϊότερο λιπιδαιμικό προφίλ<sup>90</sup>. Με τον ίδιο τρόπο οι φυτικές ίνες από τα φύλλα πράσινου τσαγιού προλαμβάνουν την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας σε ζωικά πρότυπα που σιτίζονται με τροφή πλούσια σε λιπαρά<sup>91</sup>.

Τέλος το ΤΜΑΟ είναι ένας σημαντικός μεταβολίτης του εντερικού μικροβιώματος που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και τις διαταραχές στον μεταβολισμό της χοληστερόλης. Η αναστολή του ΤΜΑΟ μέσω ιοδομεθυλχολίνης οδήγησε σε ευνοϊότερα καρδιαγγειακά και νεφρικά αποτελέσματα στα ποντίκια με δυσλιπιδαιμία κι επίσης σε μια σημαντική μείωση της χοληστερόλης<sup>92</sup>. Οι δίαιτες με βάση τη χρήση φυτικών σκευασμάτων είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος αντιμετώπισης των αυξημένων επιπέδων του ΤΜΑΟ που χορηγεί επιβεβαίωση σε μελλοντικές μελέτες<sup>93</sup>.

## Συμπεράσματα

Η δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή συννοσηρότητα στη ΧΝΝ με σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τη δομή και τον μεταβολισμό της χοληστερόλης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η θεραπεία με στατίνες αποτελεί τον βασικό πυλώνα των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών και σε ασθενείς με ΧΝΝ έως το στάδιο 5, παρά το μειωμένο όφελος στη συγκεκριμένη υποομάδα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, δεν προτείνεται η έναρξη νέας θεραπείας, ενώ η συνέχιση της θεραπείας μετά την ένταξη είναι επιθυμητή. Γενικότερα, οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ στη νεφρική νόσο χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και αντιμετώπισης μεταξύ των άλλων μέσω της επίτευξης νέων στόχων όπως η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9, τη μείωση της Lp(a) και την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος.

## SUMMARY

P. Theofilis, A.Vordoni, P. Papapostolou, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G.Kalaitzidis  
**Dyslipidemia and Chronic Kidney Disease. Modern perceptions and perspectives in reducing cardiovascular risk**

*Arterial Hypertension 2021; 30: 214-222.*

Chronic kidney disease (CKD) is an increasingly prevalent disease state met with great morbidity and mortality. Treatment of patients with CKD involves the management of traditional modifiable cardiovascular

risk factors, including dyslipidemia. Kidney function impairment gradually leads to increased oxidative stress and characteristic modifications in the structure, metabolism, and transport of cholesterol. Administration of statins remains the cornerstone of dyslipidemia management in CKD. However, their efficacy in end-stage renal disease is controversial. In this patient subgroup, novel therapies aim at hypertriglyceridemia while the impact of PCSK9 inhibition, Lp(a) lowering, and gut microbiome modulation might provide additional benefits. In this review we provide the latest evidence regarding the altered dyslipidemia pattern in CKD and elaborate on the current progress in the field of its pharmacological management.

Key-words: dyslipidemia; chronic kidney disease; gut microbiota; PCSK9; hypertriglyceridemia

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Webster AC, et al. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389 (10075): 1238-1252.
2. Sarnak MJ, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108 (17): 2154-69.
3. Liyanage T, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385 (9981): 1975-82.
4. Ruiz-Ortega, M, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (5): 269-88.
5. Mills, K.T., A. Stefanescu, and He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (4): 223-37.
6. Saeedi P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
7. Cheng HT, et al. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care* 2021; 44 (1): 89-97.
8. Cano-Megias M, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: a prospective long-term follow-up study. *BMC Nephrol* 2019; 20 (1): 188.
9. Ohtake T. et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1141-8.
10. Collaboration G.B.D.C.K.D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709-33.
11. Mark PB. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. 33 (1): 23-5.
12. Ratliff BB. et al. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25 (3): 119-46.
13. Zhao YY, Cheng XL, Lin RC. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Int Rev Cell Mol Biol* 2014; 313: 1-26.
14. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30 (12): 2311-6.
15. Chang SF, et al. Electronegative LDL Induces M1 Polarization of Human Macrophages Through a LOX-1-Dependent Pathway. *Inflammation* 2020; 43(4): 1524-1535.
16. Yang TC, Chang PY, Lu SC. L5-LDL from ST-elevation myocardial infarction patients induces IL-1beta production via LOX-1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312 (2): H265-H274.
17. Anber V, et al. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996; 124 (2): 261-71.
18. Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241993.
19. Chu M, et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci* 2012; 69 (3): 99-102.
20. Shen H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2016; 17 (1): 143.
21. Nagao M, et al. Cardioprotective Effects of High-Density Lipoprotein Beyond its Anti-Atherogenic Action. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10): 985-93.
22. Mineo C, et al. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem* 2003; 278 (11): 9142-9.
23. Brites F, et al. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin* 2017; 8: 66-77.
24. Murphy AJ, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (11): 2071-7.
25. Mineo C, et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98 (11): 1352-64.
26. Korporaal SJ, et al. Platelet activation by oxidized low density lipoprotein is mediated by CD36 and scavenger receptor-A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (11): 2476-83.
27. Besler C, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2693-708.
28. Miljkovic M, et al. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem* 2018; 60: 52-58.
29. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12 (1): 37-47.



30. Honda H, et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2): 493-501.
31. Florens N, et al. CKD Increases Carbonylation of HDL and Is Associated with Impaired Antiaggregant Properties. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(7): 1462-77.
32. Mikolasevic I, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10: 35-45.
33. Morena M, et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: Relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 87-93.
34. Lamprea-Montealegre JA, et al. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 (1): 47-60.
35. Konishi H, et al. Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 205: 50-3.
36. Bajaj A, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37 (10): 1971-8.
37. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (6): 692-711.
38. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2018; 59 (4): 577-85.
39. Bermudez-Lopez M, et al. An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23 (7): 619-30.
40. Tsimikas S, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020; 41 (24): 2275-84.
41. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19 (1): 55-71.
42. Ren Z, et al. Alterations of the Human Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7 (20): 2001936.
43. Thomas C, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10 (3): 167-77.
44. He J, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (17).
45. Warriar M, et al. The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Rep* 2015; 10 (3): 326-38.
46. Shih DM, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res* 2015; 56 (1): 22-37.
47. Canyelles, M, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (10).
48. Mekki K, et al. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Funct* 2010; 1 (1): 110-5.
49. Fontes BC, et al. Effects of Low-Protein Diet on lipid and anthropometric profiles of patients with chronic kidney disease on conservative management. *J Bras Nefrol* 2018; 40 (3): 225-32.
50. Salmean YA, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber improve stool frequency in individuals with chronic kidney disease with no impact on appetite or overall quality of life. *BMC Res Notes* 2013; 6: 510.
51. Zhao YH, Fan YJ. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020; 25: 1913-24.
52. Violi F, et al. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation* 2013; 127 (2): 251-7.
53. Antonopoulos AS, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (11): 1519-30.
54. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111-88.
55. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139 (25): e1046-e1081.
56. Anderson TJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016; 32 (11): 1263-82.
57. Shepherd J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448-54.
58. Koren MJ, et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (5): 741-50.
59. Herrera-Gomez F, et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 8951.
60. Hou W, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34 (24): 1807-17.
61. Lin YC, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (4): 833-43.
62. Shen H, et al. Effects of statin therapy on chronic kidney disease patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 84.
63. Baigent C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.
64. Fellstrom BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular



- events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1395-407.
65. Wanner C, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238-48.
66. Krane V, et al. Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2016; 89(6): 1380-7.
67. Sun L, et al. Meta-analysis of statin therapy in maintenance dialysis patients. *Ren Fail* 2015; 37 (7): 1149-56.
68. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM* 2017; 110 (8): 493-500.
69. Streja E, et al. Association of Continuation of Statin Therapy Initiated Before Transition to Chronic Dialysis Therapy With Mortality After Dialysis Initiation. *JAMA Netw Open* 2018; 1 (6): e182311.
70. Harris KP, et al. A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1469-74.
71. Lee JE, et al. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 4090-4.
72. Goldfarb-Rumyantzev AS, et al. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (5): 791-802.
73. Jun M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (20): 2061-71.
74. Yen CL, et al. Fenofibrate Delays the Need for Dialysis and Reduces Cardiovascular Risk among Patients with Advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
75. Raza-Iqbal S, et al. Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPARalpha Modulator (SPPARMalpha))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22 (8): 754-72.
76. Hennuyer N, et al. The novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016; 249: 200-8.
77. Sasaki Y, et al. Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha Modulator (SPPARMalpha) Pemafibrate. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22).
78. Maki T, et al. Renoprotective effect of a novel selective PPARalpha modulator K-877 in db/db mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway. *Metabolism* 2017; 71: 33-45.
79. Ishibashi S, et al. Effects of K-877, a novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 2016; 249: 36-43.
80. Yokote K, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha Modulator (SPPARMalpha), in Dyslipidemic Patients with Renal Impairment. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (3).
81. Casula M, et al. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 143: 143-150.
82. Charytan DM, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (23): 2961-70.
83. Tunon J, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020; 41 (42): 4114-23.
84. Lee E, et al. Influence of Renal Function on Evolocumab Exposure, Pharmacodynamics, and Safety. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8(3): 281-9.
85. Wright RS, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(1): 77-89.
86. Tsimikas S. Lipoprotein(a): novel target and emergence of novel therapies to lower cardiovascular disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23 (2): 157-64.
87. Ruscica M, et al. Lipoprotein(a) and PCSK9 inhibition: clinical evidence. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22 (Suppl L): L53-L56.
88. Tsimikas S, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386 (10002): 1472-83.
89. Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382 (3): 244-55.
90. Han J, et al. The Effect of Chickpea Dietary Fiber on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemia in Rats. *J Med Food* 2021; 24 (2): 124-34.
91. Wang J, et al. Green tea leaf powder prevents dyslipidemia in high-fat diet-fed mice by modulating gut microbiota. *Food Nutr Res* 2020; 64.
92. Zhang W, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 518.
93. Wiese GN, et al. Plant-Based Diets, the Gut Microbiota, and Trimethylamine N-Oxide Production in Chronic Kidney Disease: Therapeutic Potential and Methodological Considerations. *J Ren Nutr* 2020.