

DISLIPIDEMIA,
DIABETES TIPO 2
Y ENFERMEDAD RENAL
Aspectos fisiopatológicos
y terapéuticos

Autoras

**Mercedes A. Traversa y
Alicia Elbert**

INDICE

- Introducción	3
- Fisiopatología de las dislipemias	4
- Clasificación de las dislipemias	10
- Evaluación del metabolismo lipídico.....	11
- Objetivos de control lipídico	13
- Tratamiento.....	14
- <i>Objetivos</i>	14
- <i>Tratamiento no farmacológico</i>	15
- <i>Tratamiento farmacológico</i>	15
- Bibliografía consultada.....	25

Introducción

Las complicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) son el mayor problema clínico al que se enfrentan estos enfermos. Las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria son 2 a 4 veces mayores en pacientes con DM con relación a aquellos sin diabetes, generando aproximadamente el 80% de las muertes, a edades más tempranas de la vida.

El factor que determina el incremento del riesgo cardiovascular (RCV) es el proceso aterogénico caracterizado por cambios en el endotelio vascular, en la formación de placas grasas y en la obstrucción del flujo sanguíneo.

En este sentido se ha determinado que la DM 2 asociada a los factores de RCV convencionales (dislipemia, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo y obesidad abdominal), y a los cambios metabólicos que la caracterizan (insulinorresistencia (IR) hiperglucemia, hipercoagulabilidad e hiperagregabilidad plaquetaria), determina la anticipación y la mayor progresión del proceso aterogénico (Figura 1)

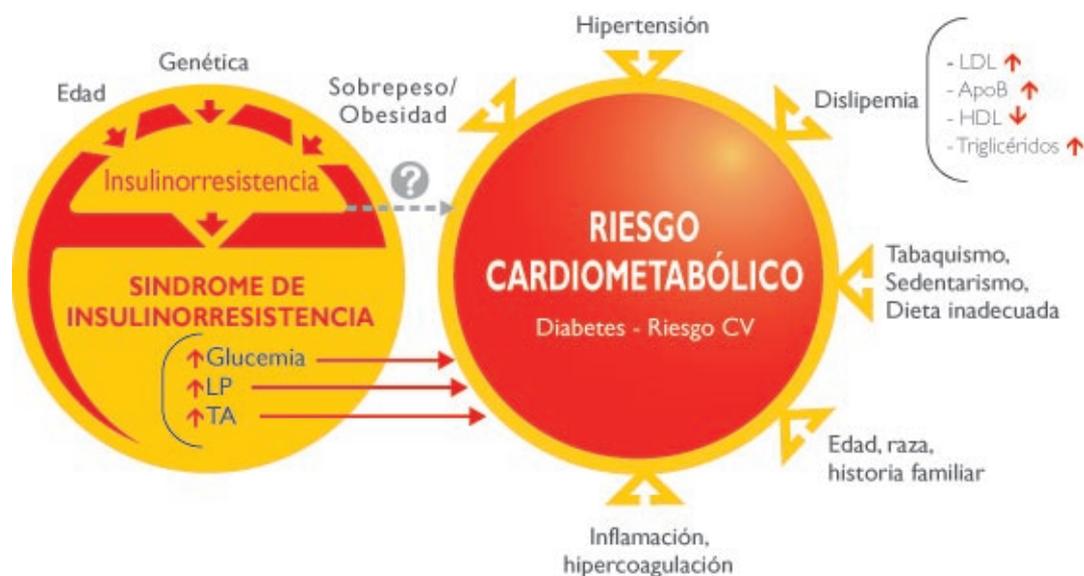


Figura 1. Factores que contribuyen al riesgo cardiometabólico (Brunzell J.: Diabetes Care, 2008, 31 (4), 811 – 822)

Aunque cada FRCV incrementa individualmente la susceptibilidad para enfermedad cardiovascular, este riesgo se magnifica en presencia de múltiples factores en un mismo individuo.

Considerando que la dislipemia (DL) constituye actualmente una epidemia que afecta a un elevado porcentaje de la población mundial, y que se estima que hasta un 80% de los pacientes con DM 2

presenta alguna anomalía lipídica, el objetivo de esta publicación es analizar sus aspectos fisiopatológicos y diagnósticos relevantes, orientados al tratamiento farmacológico de la DL asociada con DM 2, en pacientes con y sin enfermedad renal (ER).

Fisiopatología de las dislipemias

Realizaremos un breve resumen de la fisiopatología normal de las lipoproteínas (LP), de sus alteraciones en pacientes con DM 2, así como de las modificaciones observadas frente a diferentes situaciones que se asocian con ER como microalbuminuria, proteinuria, insuficiencia renal y luego de iniciar tratamiento sustitutivo con hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y trasplante renal.

Las LP son partículas complejas que transportan lípidos (colesterol libre, colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos), y proteínas. Las proteínas se denominan “apo proteínas” (Apo) y se encuentran en la superficie de las diferentes partículas; su función es colaborar en la solubilización de las mismas, en la regulación de su transporte desde el sitio de absorción (intestino) o síntesis (hígado) al sitio de utilización (tejidos periféricos). También participan en el procesamiento de las LP al intervenir en la activación o inhibición de diferentes enzimas implicadas en los procesos del metabolismo lipídico.

Algunos ejemplos:

- La **Apo B100** es necesaria para la formación de VLDL (LP de baja densidad) en el hígado, persiste en la IDL (LP intermedia) y en la LDL (LP de baja densidad).
- La **Apo B48** es una LP trunca de la Apo B100 necesaria para la secreción de los quilomicrones (QM) en el intestino
- Las **Apo AI y II** son fundamentales para la formación y función del HDL (LP de alta densidad).

El metabolismo lipídico se desarrolla a través de dos vías:

- exógena
- endógena

En la *vía exógena* los triglicéridos (TG) de la dieta dan origen a los QM nacientes (Figura 2). Estas partículas se componen de TG (85-90%), colesterol esterificado, fosfolípidos y Apo B48; en su pasaje por el torrente sanguíneo adquieren e intercambian con otras lipoproteínas Apo CII, Apo CIII y Apo E. En el tejido adiposo y en el músculo son hidrolizados por la lipoproteín lipasa (LPL), una enzima sintetizada y secretada en estos tejidos, cuya función es activada por la acción de la insulina y por la Apo CII, e inhibida por la Apo CIII.

Los niveles adecuados de insulina y de apo CII y CIII determinan la eficiencia de esta enzima. En situaciones normales la LPL favorece la hidrólisis de los TG contenidos en el core de los QM liberando ácidos grasos (AG) y formando el QM remanente. Los QM remanentes han perdido el 75 a 85% de los TG y aumentado la concentración de colesterol esterificado, que con intervención de la enzima CETP (colesterol ester transportadora de proteína) es transferido desde otras LP, fundamentalmente de las HDL. Finalmente estos remanentes son captados por los receptores hepáticos para su degradación.

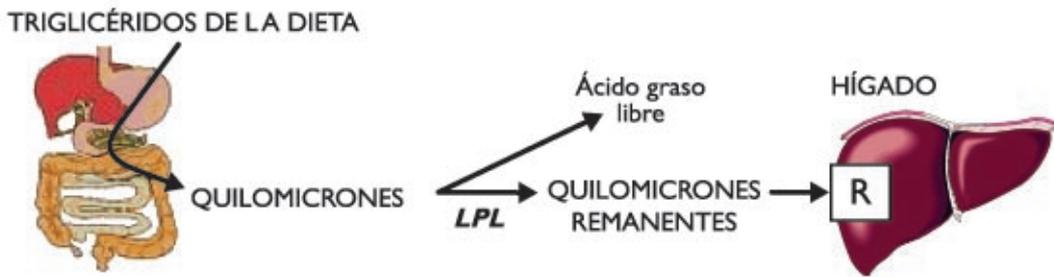


Figura 2. Vía exógena: metabolismo de los quilomicrones / LPL (Lipoproteína Lipasa) R (Receptor tipo LDL B/E)

La *vía endógena* da origen a las VLDL compuestas por Apo B100, fosfolípidos, TG, colesterol libre y esterificado, que en la circulación sanguínea acoplan Apo CI, CII, CIII y apo E, a su estructura. Estas partículas son también hidrolizadas por la LPL dando origen a la IDL, que al unirse a los receptores LDL B/E pueden ser removidas por el hígado, o transformarse en LDL a través de una cascada en la que interviene la lipasa hepática (LH) (Figura 3). La LDL transporta fundamentalmente colesterol al hígado, donde es captada por los receptores B/E, así como por otros tejidos periféricos a través de receptores tipo scavenger, entre otros.

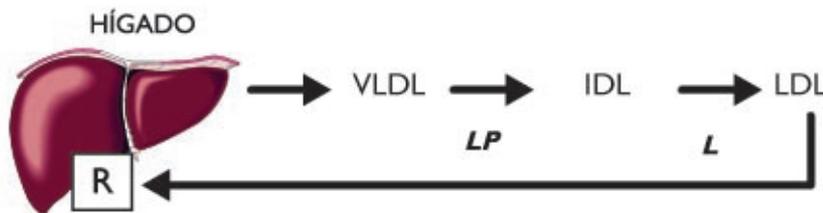


Figura 3. Vía endógena: metabolismo de VLDL- IDL-LDL - LPL / (Lipoproteína Lipasa) LH (Lipasa Hepática) R (Receptor Tipo LDL B/E.)

La HDL es fundamental para la vía reversa del colesterol, transporta colesterol desde los tejidos periféricos al hígado. Es secretada en el hígado y en el intestino como una partícula discoide, pequeña, pobre en colesterol y Apo A I. Durante su circulación se enriquece con colesterol de las membranas de los tejidos periféricos a través del receptor tipo ATP Binding Cassette A1 Transporter (ABCA1 transporter), con fosfolípidos, Apo A IV, Apo I y Apo II de las VLDL y de los QM. Dentro de la partícula naciente de HDL el colesterol es esterificado por la Lecitina Colesterol Acil Transferasa (LCAT), permitiendo incorporar más colesterol y dando origen a la HDL3, que luego se agranda y se transforma en HDL2. (Figura 4)

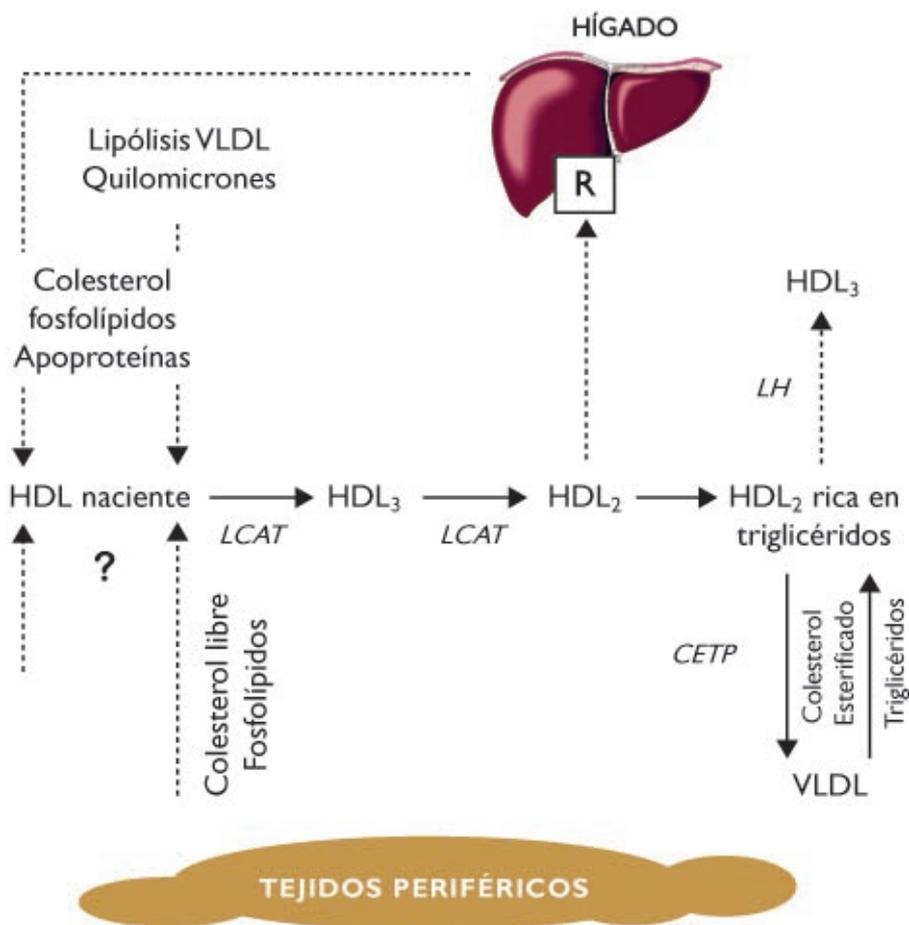


Figura 4. Metabolismo de las HDL.

LCAT (Lecitina Colesterol Acil Transferasa); LH (Lipasa Hepática);

R (receptor tipo LDL B/E o SRBI, etc.) CETP (Colesterol Ester Transfer Proteína)

Hemos analizado someramente la fisiología normal de las LP y su interrelación, ahora revisaremos como se ve modificada por asociación de DM y de ER en sus diferentes etapas.

Como hemos mencionado la **DM** se asocia tanto con mayor riesgo de enfermedad coronaria como con muerte CV, que aumentan en forma continua con el incremento de la glucemia, aún con niveles inferiores a los definidos para el diagnóstico de diabetes.

Las evidencias avalan la intervención de las alteraciones de la insulina (insulinodeficiencia o insulinorresistencia) como factor fisiopatológico central en el desarrollo de la DL. La insulina participa en la regulación de la Lipasa Hormono Sensible (LHS) del tejido adiposo, de la LPL del endotelio del tejido adiposo y muscular y de la LH (Figuras 3 y 4), modificando así el transporte reverso del colesterol y el metabolismo de las LP ricas en TG (QM y VLDL) (Tabla I).

Tabla I. Acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico	
↓ la LHS →	↓ la lipólisis
	↓ ácidos grasos libres (AGL)
	↑ depósito de TG en tejido adiposo
↓	la producción de VLDL
↑	la síntesis y la actividad de la LPL
↑	el número de receptores B/E hepáticos
	Activa la LCAT y la LH

Las modificaciones lipídicas características asociadas con DM e insulinorresistencia son:

- El perfil lipídico básico: *Colesterol total (CT)* normal o alto (no es un parámetro suficiente para evaluar el RCV salvo que se encuentre francamente aumentado), lo ideal es conocer su distribución entre las partículas aterogénicas y la relación que existe entre ellas. *TG* aumentados, *LDL* normal o levemente aumentada, *HDL* disminuido.
- Las LP: Aumento de remanentes de *QM*, de *VLDL* y de *IDL*, niveles normales o reducidos de *LDL*, disminución de *HDL*.

El aumento de las *VLDL*, de las *IDL* y de los remanentes de *QM* son la causa principal del aumento de los *TG*, estas alteraciones se ven asociadas generalmente con disminución del *HDL*.

Los niveles de *LDL* suelen estar normales o levemente elevados, pero con partículas pequeñas y densas (denominadas patrón B), cuya característica es su mayor aterogenicidad.

Los pacientes con **ER**, al igual que aquellos con **DM**, son considerados como de riesgo equivalente a los que presentaron enfermedad coronaria (National Kidney Foundation, NCEP).

La relación entre ER y RCV es continua, los pacientes con microalbuminuria tienen aproximadamente dos veces más riesgo de muerte anual por cualquier causa (3% - 95% IC 2.6 a 3.4%) que los normoalbuminúricos (1.4% - 95% IC 1.3 a 1.5%), riesgo que aumenta con la proteinuria y con la disminución del filtrado glomerular (FG) a 4.6 % (95% IC 3.6 a 5.7%); en etapas más avanzadas, con tratamiento sustitutivo, es aun mayor alcanzando cifras del 19.2% (95% IC 14.0 a 24.4%). En la actualidad se han clasificado las diferentes etapas de ER en 5 estadios (Tabla 2). La progresión de este riesgo se incrementa aun más en pacientes con DM.

Tabla 2. Enfermedad Renal

ESTADIO	FG (mL/ min/ 1.73m ²)	DESCRIPCIÓN
1	90	Daño* renal con FG normal
2	60 - 89	Descenso leve FG
3	30 - 59	Descenso moderado FG
4	15 -29	Descenso severo FG
5	< 15 o diálisis	Falla renal

Tabla 2 - Enfermedad renal: Daño* se refiere a cualquier alteración de la orina (microalbuminuria, microhematuria, etc.) o de otros estudios complementarios (quistes, litiasis, etc.). Los estadios 3, 4 y 5 se consideran insuficiencia renal.

La DL, asociada a las etapas iniciales de ER empeora con su progresión, presentando diferentes perfiles y alcanzando su mayor prevalencia en los pacientes con síndrome nefrótico (100%), tratamiento sustitutivo y trasplante.

Su prevalencia difiere según el criterio que se utilice para su definición, pudiendo variar de un 20.2% (NCEPATP III) a un 61,1%. (Tabla 3)

Los pacientes con insuficiencia renal (estadio 5) además de los FRCV “clásicos”, presentan otros “no clásicos” como uremia, cambios del volumen sanguíneo, hipertrofia ventricular izquierda, alteración del metabolismo fosfocálcico, anemia, aumento de la homocisteína, proceso inflamatorio desencadenado por el uso de material bioincompatible, aumento de los productos glicosados, oxidados y otros.

Tabla 3. Tipos de DL en ER, en hemodiálisis y en diálisis peritoneal

	ESTADIO 1-5	HEMODIÁLISIS	DIÁLISIS PERITONEAL
Colesterol total	→ o ↓	→ o ↓	↑
LDLc	→ o ↓	→ o ↓	↑
HDLc	↓	↓	↓
Triglicérido	↑↑	↑↑	↑↑
Apo I	→ o ↓	↓	↓
Apo B	→ o ↑	→ o ↓	↑
LDL pequeña densa	↑	↑	↑

La insuficiencia renal generan múltiples alteraciones cuantitativas y cualitativas del perfil lipídico que pueden contribuir en forma sinérgica en la dislipemia, estas alteraciones se producen por:

- a) *Toxinas urémicas*: inhiben los efectos de las enzimas y alteran la composición de las partículas.
- b) *Hiperparatiroidismo y aumento del calcio intracelular*: algunos trabajos relacionan las alteraciones enzimáticas con el aumento del calcio intracelular producido por el hiperparatiroidismo, cuadro frecuente en la ER. Avalando este hallazgo se constató la normalización de la hipertrigliceridemia luego de la cirugía de las paratiroides.
- c) *Heparina*: hay estudios que han atribuido la disminución de la liberación y de la actividad de las enzimas LPL y LH a la acción de la heparina utilizada en el tratamiento de estos pacientes. El uso de heparina de bajo peso molecular parece tener menor efecto sobre las modificaciones lipídicas.
- d) *Hemodiálisis*: existe cierta controversia sobre el papel que juega la biocompatibilidad de las diferentes membranas de diálisis sobre el perfil lipídico de los pacientes en hemodiálisis, no pudiéndose establecer ninguna normativa para la selección de las mismas.

En un intento de disminuir la alta morbimortalidad que presentan estos pacientes, en los últimos años se han realizado múltiples estudios para aclarar su rol y posible tratamiento. Los resultados son divergentes.

Clasificación de las dislipemias

Las DL se clasifican en primarias o familiares, clasificación de Fredrickson (Tabla 4), y en secundarias a diversas patologías y a drogas (Tabla 5).

Desorden genético	Fenotipo	Defecto bioquímico	Presentación clínica	Colesterol plasmático	Triglicéridos plasmáticos
Deficiencia familiar de LPL	I	Ausencia de actividad de LPL	Xantomas eruptivos Hepatomegalia Esplenomegalia Pancreatitis	↑	↑↑↑
Deficiencia familiar de apo C-II	I ó V	Ausencia o anormal estructura de apo C-II	Pancreatitis	↑	↑↑↑
Hipercolesterolemia familiar	Ila ó I Ib	Deficiencia de receptores de LDL	Xantomas tendinosos y tuberosos Aterosclerosis prematura	↑↑↑	Normal ó ↑
Disbetalipoproteinemia familiar	III	apo E anormal y defecto en el metabolismo rico de los triglicéridos (E2/E2)	Xantomas túbero -eruptivos Aterosclerosis prematura	↑↑	↑↑
Hiperlipidemia familiar combinada	Ila, I Ib ó IV	Desconocido	Aterosclerosis prematura	↑ ó Normal	↑ ó Normal
Hipertrigliceridemia familiar	IV V	Desconocido Desconocido	- Xantomas eruptivos Hepatomegalia, Esplenomegalia Pancreatitis	Normal ↑	↑ ↑↑↑

Tabla 4. Clasificación de Fredrickson. Dislipemias familiares, alteraciones moleculares y expresión clínica.

Como se ha referido el patrón lipídico y lipoproteico más frecuente en pacientes con DM 2 es la hipertrigliceridemia, a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), habitualmente asociada a la disminución de los niveles del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de LDL pequeñas y densas.

Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Enfermedad hepática • Síndrome nefrótico • Drogas: diuréticos, ciclosporina 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Embarazo • Diabetes • Alcoholismo • Insuficiencia renal • Disglobulinemias • Lipodistrofia • Drogas: corticoides, anticonceptivos orales, betabloqueantes, antirretrovirales

Tabla 5. Dislipemias secundarias.

Evaluación del metabolismo lipídico

Para la prevención o reversión de la enfermedad aterosclerótica es prioritario identificar las LP clínicamente relevantes, considerando cuándo deben ser evaluadas y si efectivamente su tratamiento reduce los eventos cardiovasculares

Colesterol- LDL (C- LDL)

Se ha demostrado que es el mayor predictor de ECV, incluyendo a la población con DM, Múltiples estudios han establecido que la normalización de esta LP en personas con DM, disminuye la tasa de eventos CV primarios, y favorece la prevención secundaria. Por estas razones el C-LDL es considerado el objetivo primario del tratamiento de estos pacientes.

El valor de C - LDL habitualmente se obtiene mediante la fórmula de Friedwald, ya que su dosaje químico resulta complejo y costoso.

Fórmula de Friedwald

$$C - LDL: LDL-C = CT - (TG/5 + HDL-C)$$

TG/5 corresponde al colesterol de VLDL

Se debe considerar que este cálculo puede resultar en valores inexactos en circunstancias frecuentes en pacientes con DM 2 con o sin ER tales como:

- TG > 400 mg/dl
- Lipoproteínas intermedias (IDL) altas,
- Alteración de la relación TG/CT en las partículas.

Colesterol no- HDL (C - No HDL)

Representa las LP consideradas aterogénicas, partículas B100 (VLDL, IDL, LDL, remanente de quilomicrosomas, lipoproteínas (a)).

En casos de hipertrigliceridemia, dislipemia frecuente en pacientes con DM 2 y ER, la determinación de C no- HDL puede ser de utilidad para definir la conducta terapéutica.

El C – No HDL se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$C - No\ HDL = Colesterol\ total - Colesterol - HDL$$

El valor deseable para pacientes con DM es menor a 130 mg/dl., y se debe considerar que las guías NKF-K/ DOQI también han considerado este objetivo para pacientes con enfermedad renal. No requiere ayuno para ser evaluado y como se ha expresado puede ser considerado aún con hipertrigliceridemia severas.

Colesterol - HDL (C – HDL)

Es un predictor inverso independiente de evento CV en la población con y sin diabetes, sin embargo debido a que las intervenciones orientadas a aumentarlo modifican las concentraciones de otras lipoproteínas, aún no se ha determinado cuál es el nivel en que el HDL puede disminuir en forma independiente el RCV.

Triglicéridos (TG)

Son transportados en ayunas por VLDL y se asocian con las alteraciones del HDL, por esta razón no se ha comprobado fehacientemente que el tratamiento de la hipertrigliceridemia, independientemente de los cambios del HDL, disminuya los eventos CV.

Lipoproteína (a)

Es una lipoproteína contenida en las partículas LDL que favorece su unión a proteoglicanos intimaes generando un efecto protrombótico y mayor RCV. No es clara su relación con la presencia de DM, y no se ha establecido aún la utilidad clínica de su determinación rutinaria.

- Apo B – 100

Se encuentra en las partículas más aterogénicas (QM, VLDL, IDL, LDL, y Lp (a)), por lo que se considera un marcador óptimo de RCV, incluso cuando se alcanzan niveles adecuados de C – LDL, aunque aún hay discrepancias con relación a este concepto.

En todo paciente con ER y DM se debe iniciar la evaluación de los lípidos al momento de la aparición de la enfermedad.

Para el seguimiento se recomienda repetir el perfil lipídico ante cualquier cambio de situación (microalbuminuria, proteinuria, insuficiencia renal) o modificación en la modalidad de tratamiento (hemodiálisis, peritoneal o trasplante), y realizar nuevo control a los 2 a 3 meses de dichos cambios; luego por lo menos anualmente (estadio 1 a 4).

Se sugiere considerar individualmente la necesidad de realizarlos en forma más frecuente si el paciente no alcanza los objetivos o modifica sus factores de riesgo por alguna intercorriencia.

Las determinaciones analíticas requieren que el paciente haya realizado ayuno por al menos 12 h., con el objetivo de estandarizar los valores de TG, sin suspender la medicación habitual, considerando que con relación a los fármacos hipoglucemiantes y antihiperoglucemiantes, los mismos se deben indicar luego de la extracción sanguínea.

Objetivos de control lipídico

La determinación del RCV es fundamental para establecer los objetivos de tratamiento lipídico en el paciente con DM 2, con y sin ER.

La ADA estratifica el RCV para los pacientes con DM según los valores de los lípidos y LP (Tabla 6).

Riesgo	C - LDL (mg/dl)	C - HDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/ dl)
Alto	≥ 130	< 40	≥ 400
Límite	100 – 129	40 – 59	150 - 399
Bajo	<100	≥ 60	<150

Tabla 6. Categorías de RCV para pacientes adultos con DM / En mujeres el HDL debe considerarse más 10 mg/dl (ADA)

Sin embargo en el reporte del NCEP - ATP III se consideró que la presencia de DM es un riesgo equivalente a haber tenido enfermedad coronaria previa, lo que define a todo paciente diabético como de “alto riesgo”, más allá de presentar o no dislipemia. La NKF-K/DOQI define a los pacientes con ER del mismo modo.

La estratificación de los pacientes según el RCV es importante pues permite establecer los objetivos y el seguimiento del tratamiento de la DL. (Tabla 7)

Categoría de Riesgo	Meta de LDL (mg/dL)	Nivel de LDL para iniciar CEV * (mg/dL)	Nivel de LDL para iniciar drogas (mg/dL)
Enfermedad Coronaria o equivalentes como DM (riesgo a 10 años >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129 opcional)
2 o + factores de riesgo	<130	≥130	Riesgo a 10 años 10-20%: ≥130 (riesgo a 10 años >20%) Riesgo a 10 años <10%: 160 mg/dL
0-1 factores de riesgo	<160	≥160	≥190 (160-189: droga hipolipemiente opcional)

Tabla 7. Metas de LDL y puntos de corte para decidir el inicio de cambios en el estilo de vida (CEV*) o el uso de fármacos (ATP III)

Tratamiento

Objetivos

- *Primer objetivo:* valores de C-LDL < 100 mg/dl (opcional 70 mg/dl en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular).
- *Segundo objetivo:* niveles de C-No-HDL < 130 mg/dl o TG < 150 mg/dl (con TG ≥ 500 mg/dl, disminuir en forma prioritaria a < 500 mg/dl para evitar pancreatitis)
- Con C-HDL < 40 mg/dl. aislado, modificar hábitos para elevarlo a más de 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres

Sin duda el control glucémico adecuado es fundamental en esta población, mejora especialmente la hipertrigliceridemia y algunos estudios demuestran que puede aumentar el C-HDL.

Para los pacientes con DM se debe establecer como objetivo una HbA1c < 7%.

Con ER asociada es difícil establecer pautas sobre los objetivos lipídicos y su tratamiento, ya que no hay suficientes estudios prospectivos y randomizados a largo plazo que las avalen.

Tratamiento no farmacológico

Aunque no será detallado en forma exhaustiva, no podemos dejar de mencionar las conductas generales no farmacológicas, que deben ser abordadas en forma previa o conjunta con el tratamiento farmacológico.

- *Tratamiento nutricional:* las recomendaciones más frecuentes son disminución de peso para los pacientes obesos, las grasas deben cubrir el 25 a 35% de las calorías totales diarias, indicando reducir la ingesta de grasas saturadas a < 7%, poliinsaturadas hasta 10% y monoinsaturadas hasta 20%; el colesterol debe ser < 200 mg/día. Se debe considerar el aumento de la fibra soluble a 10 a 25 g/ día y el de los estanoles / esteroides (2 g/día). Los hidratos de carbono deben cubrir 50 a 60% de las calorías diarias totales.

Ajustar las proteínas de acuerdo a la función renal y a la presencia o no de síndrome nefrótico

- Con síndrome nefrótico o $FG > 30 \text{ ml/min./1.73 m}^2$: **0.8g/K/día**
 - Con $FG < 30 \text{ ml/min./1.73m}^2$ sin proteinuria significativa se puede disminuir hasta **0.6 g/K/día**, evaluando el estado nutricional.
- *Ejercicio:* se aconseja realizar treinta minutos o más de ejercicio de moderada intensidad, preferentemente diarios (caminar, nadar, ejercicios de resistencia). No hay trabajos que indiquen que la actividad física empeore la progresión de la ER. Los pacientes deben ser evaluados cardiológicamente y realizar actividad física programada.
- *Abandono del hábito de fumar*

Las modificaciones de los hábitos en general no son suficientes para la normalización de la DL, en estos casos el tratamiento farmacológico debe ser indicado.

Tratamiento farmacológico

En la Tabla 8 se describen las drogas hipolipemiantes disponibles en el mercado, su efecto sobre la reducción de las LP y los efectos adversos más frecuentes.

Fármacos Hipolipemiantes	↓ Lípoproteínas			Efectos Adversos
Estatinas				
atorvastatina, fluvastatina,	LDL	↓↓	20-80%	Miopatía
pravastatina, lovastatina,	HDL	↑	5-10%	↑ Transaminasemia
simvastatina, rosuvastatina	TG	↓	5-20%	
Secuestradores ácidos biliares				
colestiramina	LDL	↓	15-30%	Constipación
	HDL	↑	3-5%	Dispepsia
	TG		S/C	
Ezetimibe				
	LDL	↓↓	17-21 %	↑ Transaminasemia
	HDL	↑		Diarrea
	TG	↓		
Ácido Nicotínico				
	LDL	↓	5-25%	Flushing - Hiperuricemia
	HDL	↑↑	15-35%	Hiperglucemia - Dispepsia
	TG	↓↓	20-50%	Hepatotoxicidad
Fibratos				
bezafibrato, clofibrato,	LDL	↓	5-20%	Dispepsia - Miopatía
ciprofibrato, fenofibrato,	HDL	↑	10-20%	Litiasis
gemfibrozil	TG	↓↓	20-60%	
Omega 3				
	LDL		S/C	Dispepsia
	HDL		S/C	
	TG	↓		

Tabla 8. Drogas hipolipemiantes. S/C: sin cambios

Es importante destacar los trabajos clínicos realizados con hipolipemiantes hasta la actualidad, antes de desarrollar su utilidad en el tratamiento de los pacientes con DM con y sin ER. (Tabla9)

La mayoría de estos estudios jerarquizan la utilidad de estas drogas para disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM, sin embargo no incluyeron un número significativo de enfermos con ER.

Analizaremos en particular las estatinas considerando que son las drogas de elección para disminuir el colesterol LDL (primer objetivo terapéutico), y que además han demostrado ser los únicos hipolipemiantes efectivos para disminuir en forma significativa ECV en pacientes con DM y ER.

Debemos jerarquizar también a los fibratos por ser la hipertrigliceridemia la DL prevalente en esta población.

Estudio	N	Pacientes con diabetes	Duración (años)	Intervención	Objetivos primarios	Reducción de riesgo (%)		Eventos Adversos
Prevencción Primaria								
CARDS3	2838	100%	3.9	Atorvastatina (10 mg/d) Placebo	Tiempo del primer evento agudo de CHD, coronario, revascularización, o ACV	35	4	↑AST/ALT >3X ULN
Grupos Mixtos*								
ALLHAT-LLT7	10.355	35%	4.8	Pravastatina (40 mg/d) Tratamiento habitual	Cualquier causa de muerte			No reportados†
ASCOT-LLA8	10.305	25%	3.3	Atorvastatina (10 mg/d)	MI no fatal y CHD fatal	8	0.9	No reportados†
ASPEN4	2410	100%	4.0	Atorvastatina (10 mg/d) Placebo	Tiempo del primer evento de muerte cardiovascular; MI no fatal, ACV no fatal, revascularización, CABG, recuperación de paro, empeoramiento de angina inestable	19	1.9	LFTs anormales Mialgias
FIELD9	9795	100%	5.0	Fenofibrato (200 mg/d) Placebo	Muerte CHD o MI no fatal	11	10.4	Rabdomiolisis ↑CPK >5X ULN
HPS-DMD6	5963	100%	4.8	Simvastatina (40 mg/d) Placebo	Mortalidad coronaria	34	6	↑AST/ALT >4X ULN ↑CPK >10X ULN
Prevencción Secundaria								
A to Z24	4497	23%	2.0	Simvastatina (20 mg/d) Simvastatina (80 mg/d)	Muerte cardiovascular; reinternación por síndrome coronario agudo, M no fatal, y stroke	-	-	↑AST/ALT >3X ULN Discontinuación de la droga debido a eventos adversos musculares
CARE40	4159	14%	5.0	Pravastatina (40 mg/d) Placebo	Evento coronario fatal o MI no fatal	13	5.4	↑CPK
PROVE-IT25	4162	17%	2.0	Pravastatina (40 mg/d) Atorvastatina (80 mg/d)	Muerte por cualquier causa, MI, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización, y stroke	-	-	↑LFTs >3X ULN Mialgias, ↑CPK que debió discontinuar la droga
TNT41	10,001	15%	4.9	Atorvastatina (10 mg/d) Atorvastatina (80 mg/d)	Tiempo del primer evento de muerte por CHD, MI no fatal, ACV fatal/no fatal, o resuscitación pos paro cardíaco	18	4.7	Mialgias ↑AST/ALT
VA-HIT12	2531	25%	5.1	Gemfibrozil (1200 mg/d) Placebo	MI no fatal o Muerte por causa coronaria	24	20.4	No reportados

Estudios: ALLHAT-LLT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial / ASCOT-LLA=Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm / ASPEN=Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / A to Z=Aggrastat to Zocor / CARDS=Collaborative Atorvastatin Diabetes Study / CARE=Cholesterol and Recurrent Events / FIELD=Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes / HPS-DM=Heart Protection Study Diabetes Subgroup / PROVE-IT=Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction / TNT=Treating to New Target / VA-HIT=Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial

Siglas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; CABG= bypass coronario; CHD= enfermedad coronaria; CPK=creatina fosfoquinasa; LFTs= prueba de función hepática; NS= no estadísticamente significativo; ULN= sobre el límite normal.

***Grupos mixtos:** incluye pacientes enfermedad coronaria o con factores de riesgo de enfermedad coronaria (ej: hipertension, diabetes mellitus, tabaquismo).

Tabla 9. Estudios con drogas hipolipemiantes que incluyen un número significativo de pacientes con DM (modificado de Tovar J., et al. Journal Family Practice 2008;57(6):377-388)

Estatinas

Tienen una estructura semejante a las Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) que es convertida por la enzima reductasa HMG-CoA en mevalonato, un precursor en la cascada de la síntesis del colesterol. Esta similitud en su estructura le permite competir con dicha enzima, reduciendo la formación de colesterol y su consecuente liberación plasmática, lo cual determina aumento de la expresión de receptores B/E y de la captación de LDL.

Ambos efectos, la disminución de la síntesis y el aumento de la captación celular de colesterol, actúan en forma sinérgica disminuyendo la colesterolemia.

Se han descrito además efectos que acompañan a la disminución de los niveles de colesterol plasmático como reducción de la trombogénesis y de la disfunción endotelial, fundamentalmente por aumento de óxido nítrico.

Otros, los “pleiotrópicos” incluyen inhibición de la proliferación del músculo liso arterial, activación de las plaquetas, fibrinólisis, prevención de la oxidación de LDL, estabilidad de la placa, efecto antiinflamatorio e inmunomodulador y disminución la proteína C, que parecen intervenir en los beneficios observados con estas drogas.

Es conocido que la LDL aumenta la albuminuria y la progresión de la ER. En este sentido se puede afirmar que el uso de estatinas ejerce un efecto beneficioso y significativo sobre la disminución de la proteinuria, sin embargo estos resultados no son significativos en la disminución de la progresión de la enfermedad renal, por esta razón no es posible avalar su uso para este fin.

Sí en cambio se debe jerarquizar el uso de las estatinas, como objetivo principal, para disminuir el riesgo de eventos CV en los estadios 1 a 4 de la ER.

Esta afirmación está avalada por estudios como el Pravastatin Pooling Project (PPP) y el Heart Protection Study (HPS) que mostraron reducción del RCV en el subgrupo de pacientes con función renal alterada.

Los pacientes con ER en hemodiálisis parecen corresponder a un subgrupo cuya respuesta al tratamiento con estatinas es diferente.

El Dialysis Outcomes Practice Patterns Study I (DOPPS) mostró que estas drogas se asociaron con reducción de ECV y mortalidad, aunque se debe considerar que este estudio fue observacional.

Cuando se analiza el estudio 4D, multicéntrico, randomizado, prospectivo y doble ciego que evaluó pacientes en hemodiálisis con DM2 se observó que a cuatro años de seguimiento, no hubo disminución significativa de los eventos cardiovasculares, hubo aumento de accidente cerebrovascular.

Se sugiere por lo tanto indicar a estos pacientes estatinas sólo si presentan enfermedad cardiovascular específica.

En la población general con el uso de estatinas se pueden observar aumento de transaminasas 3 veces por encima de su valor normal en el 1 % de los casos, y miopatía en 0,1%, efectos dosis dependiente. Se debe destacar que los pacientes con ER son más susceptibles a presentar estos efectos tóxicos. Sus efectos colaterales aun hoy generan controversias con relación a su indicación, seguimiento, suspensión y ajuste de la dosis por lo cual analizaremos brevemente los siguientes aspectos:

Se propone el control de las enzimas hepáticas:

- antes de iniciar el tratamiento
- entre 2 a 3 meses de iniciado el tratamiento
- luego del aumento de la dosis
- periódicamente durante el tratamiento

Otros sugieren que la baja incidencia de complicación grave no justifica su realización en forma rutinaria.

Se debe considerar:

- Suspender estatinas y realizar derivación al especialista ante signos de enfermedad hepática (ictericia, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, alteración tiempo de protrombina).
- No suspender estatinas en pacientes asintomáticos, aún con transaminasas elevadas 1 a 3 veces por sobre su nivel normal.
- Disminuir la dosis o suspenderlas con valores de transaminasas que excedan más de 3 veces su nivel normal y reevaluar al paciente.

El Expert Liver Panel determina que los pacientes con enfermedad hepática crónica (hígado graso, esteatosis) pueden recibir estatinas.

También existe cierta controversia sobre la necesidad de solicitar el dosaje de fosfocreatinquinasa (CPK) en forma rutinaria, o efectuarlo sólo a personas susceptibles o con síntomas (Tabla 10)

- **Determinar creatinafosfoquinasa (CPK) inicial en pacientes de alto riesgo:**
Edad avanzada (> 80 años) o con HTA, diabetes, índice de masa corporal bajo, ER, hepatopatías, hipotiroidismo o enfermedades musculares
- **Considerar especialmente:**
 - Factores que exacerban el riesgo: consumo de alcohol, jugo de uva (1/4 L.), ejercicio violento o cirugías
 - Interacciones con otras drogas: amiodarona, antifúngicos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, etc.), antirretrovirales (inhibidores de proteasa, efavirenz, delavirdine), ciclosporina A, danazol, fluvoxamina, macrólidos, metiglinidas, nefazodone, colestiramina, tiazolidin-dionas, verapamilo, rifampicina.
 - Pacientes con síntomas musculares

Tabla 10. Consideraciones para la evaluación de CPK

Si los valores de CPK son elevados se deben suspender las estatinas; la normalización se observa aproximadamente a los dos a tres meses.

Para finalizar en la Tabla II se puede observar el ajuste de las dosis de estatinas según el FG.

ESTATINAS	FG \geq 30mL/min/1.73m ²	FG<30mL/min/1.73m ²
Atorvastatina	10 - 80 mg./día	No ajustar
Fluvastatina	20 - 80 mg/día	10 - 40 mg/día no hay trabajos > 40 mg/día
Lovastatina	20 - 80 mg/día	10 - 40 mg/día precaución con > 20 mg/día
Pravastatina	10 40 mg/día	No ajustar
Simvastatina	5 - 80 mg/día	5 - 40 mg/día
Rosuvastatina	5 - 40 mg/día	5 - 10 mg/día

Tabla II. Ajuste de las dosis de estatinas según el FG.

Fibratos

Los fibratos son drogas que disminuyen fundamentalmente los niveles de triglicéridos (40 a 60%), aumentan el HDL colesterol (15 a 25%), y a pesar de que sólo poseen una pequeña acción sobre el nivel de colesterol son capaces de reducir las partículas de LDL pequeñas y densas transformándolas en partículas de mayor tamaño y menos aterogénicas.

Se han descrito mecanismos de acción a través de los cuales estas drogas logran estos efectos:

- Favorecen la captación de ácido grasos y aumentan la oxidación de los mismos en el hígado y en el músculo determinando menor secreción de LP ricas en TG, como VLDL.
- Aumentan la acción de la LPL y disminuyen Apo CIII lo que favorece la lipólisis.
- Inhiben la lipasa hormonosensible en el tejido adiposo aumentando la lipólisis.
- Incrementan la síntesis de Apo AI y apo AII contribuyendo en el aumento de HDL y del mecanismo del transporte reverso de colesterol.
- Aumentan los receptores ABCA1, SR-BI/CLA-I favoreciendo el eflujo del colesterol.
- Disminuyen el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la ciclooxigenasa, el VCAM-1 (mejorando la coagulación), la fibrinólisis, los reactantes de fase aguda, las moléculas de adhesión y la inflamación.

La mayoría de sus efectos se establecen a través de la activación de los factores de transcripción llamados PPARs. Es interesante aclarar que su acción sobre estos receptores difiere entre las distin-

tas drogas de este grupo, por ejemplo el fenofibrato es 40% más activo que el bezafibrato y que el clorfibrato, además de que actúan sobre diferentes tipos de PPARs, lo que determina diferencias en sus acciones y potencia.

Los fibratos son drogas de elección en personas con hipertrigliceridemia aislada y de primera elección en DL mixtas si los niveles de TG se hallan por encima de 500 mg/dl, con el fin de disminuir el riesgo de pancreatitis.

En pacientes con DM 2 y síndrome metabólico que presentan insulinoresistencia e hiperinsulinismo además de la dislipemia, se debe jerarquizar su uso, ya que estas drogas por sus efectos PPARs podrían mejorar la sensibilidad a la insulina, hecho no totalmente confirmado en humanos.

En diferentes estudios se ha observado que su eficiencia es mayor en pacientes con mayor hipertrigliceridemia y menor HDL.

Clorfibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, bezafibrato y fenofibrato poseen características particulares que deben ser consideradas al momento de realizar su indicación.

En pacientes con DM 2 la mayoría de las evidencias disponibles hasta la actualidad son con gemfibrozil, droga que mostró ser efectiva en prevención primaria en el estudio Helsinki Heart Study (HHS), y en prevención secundaria en el Veterans Affairs High-Density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT).

El bezafibrato fue utilizado en el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) con resultados igualmente significativos. Es interesante destacar que la reducción de los ECV fue mayor en pacientes con DM 2 y síndrome metabólico. El estudio Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) mostró reducción en la progresión de las lesiones coronarias.

En contraposición el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) no obtuvo los beneficios esperados en los objetivos primarios, ni en algunos secundarios. Para algunos estos resultados sorprendentes se debieron al alto uso de estatinas en el grupo control, otra hipótesis para explicar estos hallazgos podría ser el aumento de homocisteína observado. Se debe destacar sin embargo que en este estudio mejoró en forma significativa la evolución de la retinopatía y de la albuminuria.

Los efectos colaterales más frecuentes que se observan con estas drogas son los trastornos gastrointestinales, en general moderados y transitorios. Otros efectos son cefaleas, ansiedad, vértigo, mareo, trastornos del sueño, eritema, urticaria y visión borrosa.

Los fibratos se metabolizan y se excretan por el riñón, por lo que en los pacientes con ER se pueden acumular favoreciendo la aparición de miopatías que van desde simple mialgias, sin o con leve aumento de la creatinfosfoquinasa, hasta rabdomiólisis severas. Pueden también elevar las la creatinina, las transaminasas o favorecer la formación de cálculos vesiculares.

Las dosis máximas diarias son para clorfibrato 2000 mg, para gemfibrozil 1200 mg, para bezafibrato 600 mg, para fenofibrato 200 mg, y para ciprofibrato 100 mg.

No ha sido establecida fehacientemente su utilidad en etapa de ER con insuficiencia renal (< 60 ml/min./1.73m²).

Se debe tener precaución con su indicación.

La NCEP contraindica su uso, mientras que las normas de la NKF-K/DOQI no comparten este criterio determinando que los pacientes con insuficiencia renal que presentan hipertrigliceridemia deben iniciar, como primera elección, el tratamiento con estatinas, y que se debe indicar el uso de fibratos en dos circunstancias:

- TG ≥ 500 mg/dl., por riesgo de pancreatitis.
- TG ≥ 200 mg/dl y No-HDL colesterol ≥ 130 mg/dl, si con estatinas no se alcanzaron los objetivos de control o los pacientes presentaron intolerancia a las mismas.

En ER la dosis de gemfibrozil debe ser reducida a aproximadamente 600 mg/día, y con creatinina > 2 mg/dl se deben considerar terapias alternativas.

La dosis de fenofibrato con FG < 50 ml/min./1.73m² debe ser de 54 a 160 mg/día, con controles seriados de creatinina.

Las normas actuales no establecen conductas para el manejo de otros fibratos en pacientes con ER.

Asociación de drogas hipolipemiantes

La asociación de estatinas con fibratos o ácido nicotínico aumenta el riesgo de miopatía y de rabdomiólisis (5.98 casos por 10000 personas año).

Se debe considerar:

- Realizar control basal de la función renal, hepatograma, CPK y repetir periódicamente.
- Documentar la necesidad real de combinar la terapia por falla de la monoterapia en el paciente de alto riesgo. (ej: TG > 500 mg/dl con riesgo de pancreatitis).
- Instruir al paciente sobre la necesidad de la suspensión de la droga si aparece dolor muscular ó debilidad.
- Suspender alguna de las dos drogas si se presenta una enfermedad aguda, deshidratación o se requieren asociación con de antibióticos o internación.
- En pacientes tratados con fibratos empezar con una dosis baja de estatina.
- En pacientes tratados con dosis medias de una estatina comenzar con dosis bajas de un fibrato (fenofibrato 54 mg/d, ó gemfibrozil 300 mg dos veces/día).
- Recordar que la FDA estableció que el número de casos de toxicidad reportados con la asociación con gemfibrozil es 33 veces mayor que con fenofibrato, razón por la cual se prefiere el uso de esta última droga.

En resumen, se aconseja evitar la combinación de hipolipemiantes en pacientes:

- con hepatopatías y enfermedades musculares.
- con creatinina superior a 2 mg/dl.
- tratados con determinadas drogas (ciclosporina, tacrolimus, eritromicina, antifúngicos, etc.).
- mayores de 70 años (relativa).
- evitar el uso de gemfibrozil.

Para finalizar realizaremos un breve comentario sobre otras drogas hipolipemiantes.

Ácido nicotínico

- Indicación: HDL bajo - Hipertrigliceridemia.
- Con dosis de 2 a 6 g/día disminuye los TG en un 35 a 50 % y aumenta el HDL en un 15 a 30%.
- En tejido adiposo, inhibe la lipólisis de TG mediada por la LHS (disminuye la llegada de AGL al hígado y la síntesis de TG).
- Inhibe la conversión de VLDL en LDL.
- Disminuye la LDL pequeña y densa.
- Aumenta el HDL por reducción del catabolismo de Apo A-I.
- Puede producir hiperuricemia.
- La alteración de la glucemia no es clínicamente relevante con dosis de hasta de 2 g/día.
- Sus efectos adversos limitantes son la dispepsia y el flushing. Para disminuir este último se debe indicar la droga después de la comida, con líquido frío y agregar aspirina que en la mayoría de las ocasiones puede ser suspendida. Las formulaciones nuevas presentan con menor frecuencia este efecto adverso.

Colestiramina

- Indicada para disminuir el colesterol en pacientes que no alcanzaron el objetivo con estatinas.
- Con dosis de 8-12 g/día disminuye el LDL en un 12 a 18%.
- Secuestra ácidos biliares cargados negativamente, pues la droga tiene carga positiva.
- Interrumpe la circulación entero-hepática del colesterol (disminuye su producción hepática).
- Puede aumentar la secreción de VLDL, por lo que está contraindicada en hipertrigliceridemia.
- Sus efectos adversos gastrointestinales, como distensión abdominal y constipación, son mal tolerados con el aumento de la dosis.
- Puede alterar la absorción de diferentes drogas: hormona tiroidea, diuréticos tiazídicos, digoxina, etc., por lo que deben ser administradas una hora antes de la resina.

Aceite de pescado

- Contiene ácidos grasos omega-3, por lo que disminuye la producción de TG.
- Se han descrito otros mecanismos protectores como efecto antiinflamatorio, antitrombótico y antiarrítmico.

Se aconseja en dosis de 2 a 4 g/día.

Limita su uso el mal aliento y la falta de estudios controlados.

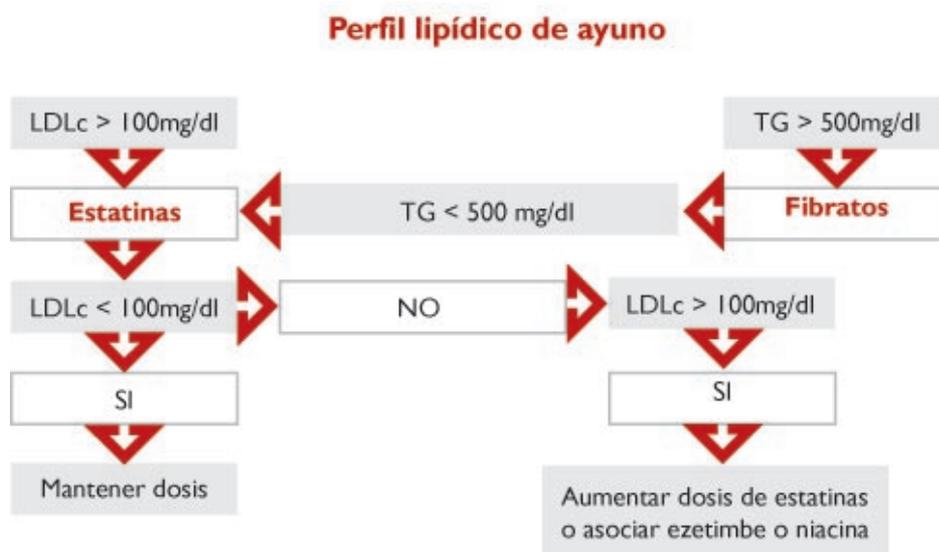
Ezetimibe

Sus características principales son:

- Bloquea la proteína NPC1L1 en la célula intestinal, que interviene en el transporte del colesterol.
- Reduce la absorción del colesterol de la dieta en un 50%.
- Disminuye LDL (18.2%), colesterol - No HDL, TG y ApoB.
- La dosis usual es 10mg/día, a la mañana o a la noche, sin considerar el momento de la ingesta.
- No altera la absorción de otras drogas como estatinas, fibratos, digoxina, etc.

Se ha investigado la eficacia de esta droga, asociada con las estatinas, para el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que su efecto aislado es pobre para alcanzar los objetivos de LDL establecidos por las normas actuales.

Algoritmo inicial del tratamiento farmacológico en pacientes con



diabetes

Bibliografía consultada

Akmal M., Perkins S., Kasim S E., Ha-Young OH., Smogorzewski M., Massry SG.
Verapamil prevents chronic renal failure- induced abnormalities in lipid metabolism.
Am J.Kidney Dis 1993; 22 (1) 158-163

American Diabetes Association (ADA).
Management of dyslipemia in adults with diabetes.
Diabetes Care 2003; 26 (1):s83-s86

Attman PO., Samuelsson O.,Alaupovic P.
Lipoprotein metabolism and renal failure.
Am J Kidney Dis 1993;21:573-592,

Attman P., Knight-Gibson C., Tavella M., Samuelsson O.,Alaupovic P.
The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure.
Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2833-2841

Baxter JH., Goodman HC., Havel RJ.
Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis.
J Clin Invest 1960; 39: 455-465.

Blankestijn PJ., VosPF., Rabelink TJ., JM van Rijn H., Jansen H., Koomans.
High -Flux Dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1995; 51: 1703-1708

Brunzell JD et al.
Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation.
Diabetes Care, 2008, 31 (4), 811 – 822.

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: 2486-97.

Colhoun HM, et al.

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatina in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.
Lancet 2004; 364:685-696.

Consenso Lípidos SAC .

Revista Argentina de Cardiología 74 Supl:1-6, 2006.

Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants

J lipid Res 1997;38:2173-2192.

Christians U., Jacobsen W., Floren LC.

Metabolism and drugs interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar?
Pharmacol Ther 1998; 80:1-34.

Chan MK., Ramdial L., Varghese Z., Persaud JW., Bailod RA., Moorhead JF.

Plasma lecithin cholesterol acyltransferase activities in uraemic patients
Clin Chim Acta 1982; 119:65-72.

Danaei G., Lawes CMM., Vander Hoorn S., Murria CJL., Ezzati M.

Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment.
Lancet 2006; 368:1651-1659.

Demant T., Mathes C., Gutlich K., Bedynek A et al.

A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephritic patients.
Kidney Int 1998; 54: 2064-2080.

Garg, A, Grundy, SM.

Management of dyslipidemia in NIDDM.
Diabetes Care 1990; 13:153-169.

Docci D., Capponcini C., Mengozzi S., Baldrati L., Neri L., Feletti C.

Effects of different dialysis membranes on lipid and lipoprotein serum profiles in hemodialysis patients.
Nephron 1995; 69; 323-326.

European guidelines on cardiovascular disease.

Prevention in Clinical practice: executive summary.
Eur J Cardiovasc Prevention 2007, 14 (2) S56-S63.

Farbakhsh K., Kasiske BL.

Dyslipidemia in patients who have chronic kidney disease.
Med Clin N Am 2005; 89:689-699.

Frayn KN.

Insulin resistance and lipid metabolism.
Curr Opin Lipidol 1993; 4:197-204.

Garvey, WT, Kwon, S, Zheng, D, et al.

Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance.
Diabetes 2003; 52: 453-462.

Ginsberg HN,

Insulin resistance and cardiovascular disease.
J Clin Invest 2000;106: 453-458.

Ginsberg HN., Zhang Yuan-Li., Hernandez-Ono A.

Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes.
Arch Med Res 2005; 36:232-240.

Goldberg IJ.

Lipoprotein metabolism in normal and uremic patients.
Am J Kidney Dis 1993; 21(1): 87-90.

Haffner SM, Lehto S., Ronnema T., Laako M.

Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarctions.
N Engl J Med 1998;339: 229-234.,

Harper CR., Jacobson TA.,

Managing Dyslipidemia in chronic kidney disease
J Am Coll Cardiol 2008;51:2375-2384.

Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF

Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial.
Lancet 2002;360:7–22.

House AA., Wells GA., Donnelly JG., et al.

Randomized trial of high flux vs low-flux hemodialysis: effects on homocysteine and lipids.
Nephrol Dial Transplant 2000;15: 1029-1034.

K/DOQI

Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease.
Am J Kidney Dis 2003;41:4 (suppl 3): s39-s58.

K/DOQI

Clinical Practice Guidelines 4: Management of Dyslipidemia in Diabetes and Chronic Kidney Disease.
Am J Kidney Dis 2007; 49 (2):S88-S94.

Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ.

Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms.
Circulation 2006;113:1888-1904.

Kronenberg F, Lingenhel A., Neyer U., Ihotta., König P., Auinger M., Wiesholzer M., Anderson H., Dieplinger H.

Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients.
Kidney Int 2003; 63 (S84):S113-118.

Kwan BCH., Kronenberg F., Beddhu S., Cheung AK.

Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease.
J Am Soc Nephrol 2007;18: 1246-1261.

Lee P., O'Neal D., Murphy B., Best J.

The role of abdominal adiposity and insulin resistance in dyslipemia of chronic renal failure.
Am J Kidney Dis 1997; 29 (1):54-65.

Lee DM., KnightGibson C., Samuelson O., Attman P., Wang C., Alaupovic P.

Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency.
Kidney Int 2002;61:209-218.

Lewis GF.

Fatty acid regulation of very low density lipoprotein (VLDL) production.
Curr Opin Lipidol 1999;10:475-477.

Lu W, et al.

Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study.
Diabetes Care 2003; 26:16 –23.

Pischon T, et al.:

Non-high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men.
Circulation 2005; 112: 3375–3383.

McKenney JM., Davidson MH., Jacobson TA., Guyton JR.

Final conclusions and recommendations of the National Lipid association statin safety assessment Task Force.
Am J Cardiol 2006: 97(suppl); 89C-94C.

Maggi E., Bellazzi R., Falaschi R., Frattoni A., Perani G., Finardi G., Gazo A., Nai M., Romanini D., Bellomo G.

Enhanced LDL oxidation in uremic patients: additional mechanism for accelerated atherosclerosis?
Kidney Int 1994; 45: 876-883.

Mamo JCL., Szeto L., Steiner G.

Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism.
Diabetologia 1990; 33: 339-345.

Maron D., Fazio S., Linton MF.

Current perspectives on statins.
Circulation 2000; 101:207-213.

Mittmann N., Avram M.

Dyslipemia in renal disease.
Seminars Nephrol 1996;16 (3): 202-213.

Molitch ME.

Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease.
Clin J Am Soc Nephrol 2006;1: 1090-1099.

Murase T., Cattan DC., Rubenstein B., Steiner G..

Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia.
Metabolism 1975; 24: 1279-1286.

National Kidney Foundation K/DOQI

Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Assessment of Dyslipidemia.
Am J Kidney Dis 2003 (1); 39: S22-S38.

Ose L., Davidson MH., Stein EA., Kastelein JJP., Scott RS., Hunninghake DB., Campodonico S., Insul W., Escobar ID., et al.

Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80mg/day: long - term experience in large group of patients with hypercholesterolemia.
Clin Cardiol 2000; 23: 39-46.

Palinski W, Tsimikas S.

Immunomodulatory effects of statins: Mechanisms and potential impact on arterioesclerosis.
J Am Soc Nephrol 2002; 13:1673-1681.

Packard CJ., Shepherd J.

Lipoprotein heterogenicity and apoprotein B metabolism.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3542-3556.

Rauch U., Osende JL., Chesebro JH., Fuster V., et al.

Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins.
Atherosclerosis 2000; 153: 181-189.

Sacks FM:

The apolipoprotein story.
Atherosclerosis 2000; 67 (Suppl.):23-27.

Seres DS., Strain GW., Hashim SA., et al.

Improvement of plasma lipoprotein profiles during high – flux dialysis
J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1409-1415.

Singh IM, et al.:

High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review.
JAMA 2007 298: 786-798.

Sniderman AD, et al.:

Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk.

Am J Cardiol 2003, 91:1173–1177.

Sniderman AD:

Low-density lipoprotein lowering in type 2 diabetes mellitus: how to know how low to go.

Curr Opin Endocrinol 2007, 14: 116 -123.

Steiner George:

Atherosclerosis in type 2 diabetes: a role for fibrate therapy?

Diabetes Vasc Dis Res 2007; 4: 368–74.

Taskinen MR.

Diabetic Dyslipidaemia: from basic research to clinical practice.

Diabetologia 2003; 4:733-749.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group:

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.

N Engl J Med. 1998, 339:1349–1357.

Tomkin G H.:

Targets for Intervention in Dyslipidemia in Diabetes.

Diab Care 2008; 31 (2), S241 S248.

Tonelli M., Keech A., Shepherd J., Sacks F., Tonkin A., et al.

Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic Kidney disease.

J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3748-3754.

Tovar J., Bazualda O., Loffredo A.:

Diabetic dyslipidemia: A practical guide to therapy.

Journal Family Practice 2008; 57(6): 377-388.

Tsimihodimos V., Dounousi E KC. Siamopoulos

Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: An approach to patogénesis and treatment.

Am J Nephrol 2008;28: 958-973.

Turner RC, et al.:

RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23).
BMJ 1998; 316: 823828.

Vaziri ND, Wang Q X, Liang K.

Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure
Am J Physiol 273 (Renal Physiol 42) 1997; 273:F925-F930.

Vega GL, Toto RD, Grundy SM.

Metabolism of low density lipoproteins in nephritic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia.
Kidney Int 1995; 47: 579-586.

Vergés B.:

New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes
Diabetes Metab 2005; 31:429-439.

Wanner C., et al.:

Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients.
Nephrol Dial Transplant 2000; 15(5):92-96.

Wanner C, Krane V, Winfried M, Olschewski M, Mann JFE, et al

Atorvastatin in patients with Type 2 Diabetes Mellitus undergoing Hemodialysis.
N Engl J Med 2005; 353:238-248.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.
Lancet 2004; 364: 937-952.

