



Viti i XV-të i Botimit, Nr.2
Dhjetor 2023

MJEKIMI I DISLIPIDEMISË NË PACIENTËT ME SËMUNDJE KRONIKE TË VESHKAVE

Alketa Koroshi*

**Fakulteti i Shkencave Mjekësore, Albanian University*

Dihet tashmë që sëmundja kronike e veshkave (SKV) është një problem i madh i shëndetësisë dhe prevalenca e kësaj sëmundje në gjithë botën shkon 8-16%. Ndërkaq, mbi moshën 60 vjeç prevalencë e sëmundjes kronike të veshkave është mbi 20%.

Pacientët me sëmundje kronike të veshkave mundet që të progresojnë deri në stadet terminale të sëmundjes kur trajtimi me dializë bëhet i domosdoshëm për të mbajtur të sëmurin në jetë. Por nga ana tjetër është konstatuar që shumica e të sëmurëve me SKV nuk arrijnë të shkojnë në Dializë por vdesin rrugës nga komplikacionet kardiovaskulare. Pra sëmundjet kardiovaskulare janë shkaku kryesor i vdekjeve të pacientët me sëmundje kronike të veshkave. Të dhënat e studimeve të viteve të fundit tregojnë që pacientët me SKV, jo vetëm kanë një shpeshtësi më të madhe të insuficiencës kardiake kongestive, të infarktut akut të miokardit dhe të aksidenteve vaskulare cerebrale në krahasim me pacientët e tjerë pa SKV, por se pacientët SKV kanë një mbijetesë më të vogël se pacientet e tjerë pa SKV. Kjo mbijetesë është gjithmonë më e vogël sa më e avancuar të jetë SKV. Edhe pacientet me sëmundje të veshkave që kanë bërë transplant të veshkave e kanë vdekshmërinë kardiovaskulare brenda 10 vjetëve 21,5%. Kjo vdekshmëri e lartë në këtë kontigjent i dedikohet disfunktionit të allograftit (veshkës së transplantuar), sëmundjes të avancuar të veshkave, dhe efektit të mjekimit me preparate imunosupresore.

Dislipidemia është një faktor risku i mirënjohur për sëmundjet kardiovaskulare në popullsinë e përgjithshme por kjo gjë nuk është kaq e qartë për njerëzit me SKV. Në fakt dislipidemia në pacientët me SKV në predializë shoqërohet me sëmundje kardiovaskulare si dhe në pacientët në dializë, por kjo lidhje mungon në pacientët me dializë peritoneale. Me rritjen numrit të SKV kudo në botë trajtimi i faktorëve të riskut të modifikueshem për këtë patologji, sikurse është dyslipidemia, ka rëndësi thelbësore për të përballuar avancimin e sëmundjes së veshkave dhe konsekuencat.

E vërteta është që lidhja midis dislipidemisë e mbijetesës në pacientet me SKV nuk është shumë konsistente. (1) Në fillim të viteve 2000 u përdor në literaturë mjekësore termi “epidemiologjia e përmbysur”, e cila i referohej gjetjeve të një rritjeje të mbijetesës në pacientet në dializë kur kishin indeks të lartë të masës trupore, obezitet, dhe hiperkolesterolemi që në fakt duhej të ishin faktorë risku. (2) U shpjegua që kjo rritje e mbijetesës në këto subjekte me faktin se në pacientë të tjerë kishte nën ushqyerje e inflamacion e këta jetonin më pak. Kështu ndërsa në disa studime u tregua se kolesteroli i ulët shoqërohej me rritje të vdekshmërisë, në disa studime të tjera u tregua se në pacientët në dializë pa malnutricion ose inflamacion, hiperkolesterolemia shoqërohej me rritje të mortalitetit kardiovaskular (3)

Cilat janë anomalitë e lipideve në pacientet me SKV?

Disa nga këto anomalitë ndryshojnë edhe sipas stadeve të sëmundjeve renale. Me dëmtimin e funksionit të veshkave dhe reduktimin klirensit të kreatinines atëherë çrregullohet edhe heqja ose eliminimi i disa lipideve gjë që shkakton anomalitë e lipideve në organizëm. Zakonisht anomalitë më të shpeshta janë hipertrigliceridemia dhe ulja e HDL-kolesterolit. Rritja e nivelit të triglicerideve i atribuohet rritjes së koncentrimin të apolipoproteinës C, si edhe nga reduktimi i lipoprotein lipazës.(4.5.)

HDL –kolesteroli që konsiderohet si kolesteroli i mire luan një rol antiinflamator, antioksidues e që kthen mbrapsht procesin e transportit të kolesterolit tek njëzërit normal.

Në pacientët me SKV këto veprimtari janë shumë rëndë të prekura për shkak të faktorëve të shumtë. Me avancimin e insuficiencës renale ka një pakësim të prodhimit të apolipoproteinës A (gjë që çon në pakësim të niveleve të HDL) dhe ka një ulje të prodhimit të lecitinës, gjë që bën të reduktohen edhe më tej nivelet e HDL dhe maturimi i HDL nga kolesterol acetyl transferaze. Ka edhe ndryshime funksionale të HDL kolesterolit në pacientët me insuficiencë renale. Kështu fillojnë të komprometohen vetitë antioksidante dhe antiinflamatore të HDL kolesterolit për shkak të reduktimit të aktivitetit të paraoksanazës dhe peroksidazës së glutathionit në SKV. Më tej, stresi oksidativ rezulton në disfunksionin e HDL e cila ka tashmë efekte proinflamatore.

Studimet në pacientët me hemodializë kanë treguar se mosfunksionimi i HDL nuk shoqërohet vetëm me shumë sëmundje të tjera dhe cilësi të dobët të jetës por edhe me rritje rrezikut i ngjarjeve CVD dhe vdekshmërisë CVD. (6.7.)

Si përmbledhje, pacientët me insuficiencë renale zhvillojnë disfunksione të caktuara dhe anomalistrukture në kolesterolin HDL të cilat i bën të prirur për të zhvilluar aterosklerozë dhe në këtë mënyrë duke kontribuar në barrën e tyre të SKV.

Pacientët me SKV gjithashtu kanë nivele të reduktuara të lipoproteinave lipazë, lipazë hepatike dhe defekte të lipoproteinave me densitet shumë të ulët, lipoproteinave (VLDL) dhe receptoret e lipoproteinave me densitet të ulët (LDL). Kjo çon në akumulimin e VLDL, lipoproteinave të ndërmjetme nga densiteti dhe mbetjeve të kilomikronit të cilat janë të ndjeshme ndaj oksidimit. Këto produkte janë zakonisht aterogjene dhe luajnë një rol në patogjenezën sëmundjeve kardiovaskularenë këtë popullatë.(6.) Në pacientët me SKV shpesh zhvillohet hiperparatiroidizmi sekondar e cila gjithashtu ka ndikim në anomalitë e lipideve. Është supozuar se kjo zakonisht ndodh për shkak të rritjes së përqendrimit ndërqelizor të kalciumit në hepatocitet nga hormoni paratiroid i ngritur në pacientët me SKK. Studimet kanë treguar një rol të paratiroidektomisë në reduktimin e niveleve të triglicerideve në pacientët me SKV.

Ndër marrësit e transplantit të veshkave, është pare se raportet e profilit të lipideve dhe lipoproteinave ishin më shumë të dobishme kur nivelet e TG ishin më pak se 150 mg/dL dhe apoA1 ishte më i madh se 150 mg/dL kur krahasohej në të kundërtën.(8.) Ata janë gjithashtu në mjekim me medikamente imunosupresive shumë prej të cilave ndikojnë në profilin e lipideve në mënyrë të pafavorshme. Në shumicën e qendrave të transplantit të veshkave në Shtetet e Bashkuara, pacientët e transplantit të veshkave marrin induksion me preparate imunosupresive dhe të tjera duke përfshirë kortikosteroidet, frenuesit e kalcineurinës (tacrolimus, ciklosporina) dhe (mTOR) antagonistët (sirolimus, everolimus). Steroidet zakonisht shkaktojnë rezistencë ndaj insulinës dhe hiperinsulinemi e cila shoqërohet me hiperkolesterolemi. Ciklosporina është vërejtur të ulë pastrimin hepatic të LDL si dhe të rrisë sintezën e VLDL dhe zvogëlojë sekretimin e kripërave biliare duke shkaktuar rritje në nivelet e kolesterolit. Tacrolimus rrit incidencën e diabetit të ri i shfaqur pas transplantit (NODAT) i cili shoqërohet me një rrezik të shtuar të aterosklerozës dhe ngjarjet kardiovaskulare. Frenuesit mTOR frenojnë aktivitetin e lipazave, duke rritur kështu qarkullimin e lipoproteinave; ato gjithashtu zvogëlojnë marrjen e acideve yndyrore në indin dhjamor që çon në një ulje të pastrimit të lipideve të plazmës gjë që e shton dislipideminë.(9)

Studimet në pacientët me hemodializë kanë treguar se mosfunksionimi i HDL nuk shoqërohet vetëm me shumë sëmundje shoqëruese dhe cilësi të dobët të jetës, por edhe me rritje të rrezikut të ngjarjeve CVD dhe vdekshmërisë CVD.

Si përmbledhje, pacientët me insuficiencë renale zhvillojnë çrregullime të caktuara të funksioneve dhe anomali strukturore në kolesterolin HDL të cilat e bëjnë pacientin të prirur për të zhvilluar aterosklerozë dhe në këtë mënyrë duke kontribuar në rendimin e SKV.(7)

Pacientët me SKK gjithashtu kanë nivele të reduktuara të lipoproteine lipazës, të lipazës hepatike dhe defekte me densitet shumë të ulët të receptorëve të lipoproteinave (VLDL) dhe receptorëve të lipoproteinave me densitet të ulët (LDL). Kjo çon në akumulimin e VLDL, të lipoproteinave me densitet të ndërmjetshëm dhe mbetjet e kilomikronit të cilat janë të ndjeshme ndaj oksidimit.

Produktet janë zakonisht aterogjene dhe luajnë një rol në patogjeneza e CVD në këtë popullatë. Në pacientët me SKV shpesh zhvillohet hiperparatiroidizmi sekondar i cili gjithashtu ka ndikim në anomalitë e lipideve. Është supozuar se kjo zakonisht ndodh për shkak të rritjes së përqendrimit ndërqelizor të kalciomit në hepatocitet nga hormoni paratiroid i rritur.

Studimet kanë treguar një rol të paratiroidektomisë në reduktimin e niveleve të triglicerideve në pacientët me SKV.

Ndër marrësit e transplantit të veshkave, është parë se raportet e profilit të lipideve dhe lipoproteinave ishin më shumë më të dobishme kur nivelet e TG ishin më pak se 150 mg/dL dhe apo A1 ishte më i madh se 150 mg/dL kur krahasohej më të kundërtën. Ata janë gjithashtu në mjekim me medikamente imunosupresiv, shumë prej të cilave ndikojnë në profilin e lipideve në mënyrë të pafavorshme. Në shumicën e qendrave të transplantit të veshkave, pacientët e transplantit të veshkave marrin induksion me imunosupresore, i ndjekur nga përdorimi i vazhdueshëm i kombinimeve të ndryshme të medikamenteve të klasës së imunosupresionit duke përfshirë kortikosteroidet, frenuesit e kalcineurinës (tacrolimus, ciklosporina) dhe (mTOR) antagonistë (sirolimus, everolimus).(8)

Steroidet zakonisht shkaktojnë rezistencë ndaj insulinës dhe hiperinsulinemi e cila shoqërohet me hiperkolesterolemi. Ciklosporina nga ana e saj është vërejtur të ulë pastrimin hepatic të LDL si dhe të rrisë sintezën e VLDL dhe të zvogëlojnë sekretimin e kripërave biliare duke shkaktuar rritje të niveleve të kolesterolit. Tacrolimus rrit incidencën e diabeti të ri i shfaqur pas transplantit (NODAT) i cili shoqërohet me një rrezik të shtuar të aterosklerozës dhe ngjarjeve kardiovaskulare. Frenuesit mTOR frenojnë aktivitetin e lipazave, duke rritur kështu qarkullimin e lipoproteinave; ato gjithashtu zvogëlojnë marrjen e acideve yndyrore në indin dhjamor gjë që çon në një ulje të pastrimit të lipideve të plazmës dhe kjo e shton dislipideminë

STRATEGJITË E MENAXHIMIT TË DISLIPIDEMISË

Mjekimi në pacientët me SKK që nuk janë në dializë.

Statinat: Në popullatën e përgjithshme, statinat janë qartësisht të lidhura me uljen e ngjarjeve CVD dhe vdekshmërinë, megjithatë rezultatet në popullatën SKV kanë qenë të ndryshme. Studimi i proves të mbrojtjes së zemrës dhe veshkave (SHARP), ka vlerësuar terapinë me statina për ngjarje të mëdha kardiovaskulare. Studimi SHARP përfshiu 6247 pacientë me SKV jo në dializë, me shkallë mesatare të filtrimit glomerular (GFR) prej 26,6 mL/min për 1,73 m². Pacientët ishin rastësisht mjekuar me simvastatin 20 mg në ditë plus ezetimibe 10 mg në ditë kundrejt placebo. U panë ngjarjet kryesore aterosklerotike me ndjekje mesatare prej 4.9 vjet. Rezultatet përfundimtare ishin të disponueshme për të gjithë grupin (si pa

dializë ashtu edhe me dializë), dhe tregoi një ulje të ndjeshme të rrezikut të ateriosklerozës madhore. (10)

Nuk kishte asnjë dallim të rëndësishëm midis dy grupeve për eventet koronarë madhore dhe nuk u tregua ndonjë ndryshim domethënës në progresion në fazën e fundit të sëmundjes renale (ESRD) ndërpacientët pa dializë .

Një meta-analizë e vitit 2014 nga Palmer et al e cila ka përfshirë 50 studime dhe 45285 pacientë, tregoi se statinat reduktuan vazhdimisht ngjarjet CVD dhe nivelin e vdekjeve në pacientët me SKK që nuk janë në dializë. U tregua se kur krahasoheshin me placebo, statinat reduktuan vdekshmërinë e përgjithshme

(RR = 0,79 me 95% CI: 0,69-0,91 në 10 studime dhe 28276 pacientë), vdekshmëria kardiovaskulare (CV)

(RR = 0,77, 95%CI: 0,69-0,87 në 7 studime dhe 19059 pacientët), ngjarjet CV (RR = 0,72, 95%CI: 0,66-0,79 në 13 studime dhe 36033 pacientë), dhe infarkt i miokardit (RR = 0,55, 95%CI: 0,42-0,72 në 8 studime dhe 9018 pacientë). Kjo meta-analizë nuk tregoi ndonjë efekt konsistent të statinës në progresionin e SKK.

Analiza post hoc e tre sprovave të rastësishme (CARE, LIPID dhe ËOSCOPS) kanë treguar gjithashtu se Pravastatina reduktoi normat e ngjarjeve kardiovaskulare (HR = 0,77, 95% CI: 0,68-0,86) në pacientët me SKV të moderuar; dhe kjo ishte e ngjashme me pacientët pa SKV. Interesante, analiza e nëngrupit të JUPITER-it tregoi se rosuvastatin ul ngjarjet kardiovaskulare. d.m.th., shkallen e ngjarjeve si dhe vdekshmërinë e përgjithshme në pacientët me SKK e moderuar edhe në mungesë të hiperlipidemisë (LDL < 130). Megjithatë, ky studim fillimisht përjashtoi pacientët me diabet dhe SKK të avancuar. Të tjera meta-analizat e sprovave (sprovat e rastësishme në SKV, popullata plus analiza e nëngrupit të sprovave të përgjithshme kanë treguar vazhdimisht dobinë dhe efektin e statinave. Ka pasur një sugjerim që statinat mund të janë shoqëruar me pakesim të rënies së funksionit të veshkave. Megjithatë, jo vetëm që shumica e të dhënave janë nga analiza dytësore; por rezultatet kanë qenë shume herë kontradiktore.

Siç u tha më lart, prova SHARP nuk tregoi ndonjë efekt të statinave mbi progresionin e dëmtimit të veshkave . Meta-analiza e fundit nga Nikolic et al., tregoi përmirësim në GFR me përdorimin e statinës me një përfitimi të madh të vërejtur midis vitit 1 dhe vitit 3 të terapisë me statina.

Si rekomandohet përdorimi i statinave në sëmundjet e veshkave?

Udhëzimet e KDIGO 2013 rekomandojnë trajtimin me statina për pacientët me SKV (jo në dializë kronike apo transplantim) ≥ 50 vjeç që kanë GFR (eGFR) më poshtë ose mbi 60 mL/min për 1,73 m². Për pacientët ndërmjet moshës 18-49 vjeç, KDIGO rekomandon aktualisht terapinë me statina nëse kanë sëmundje koronare, diabet, histori të mëparshme të goditjes ishemike dhe nëse janë kumulative të rrezikut 10-vjeçar të vdekjes koronare ose MI jo fatale që është më i madh se 10%. Statinat përgjithësisht tolerohen mirë.

Efektet anësore kryesore përfshijnë hepatotoksicitetin dhe toksicitetin e muskujve duke përfshirë miopatinë, mialgjinë dhe rabdomiolizën. Në fakt incidenca e këtyre efekteve anësore nuk ka qenë më e lartë në popullsinë e SKV krahasuar me popullatën e përgjithshme. Për pacientët me eGFR ≥ 60 mL/min për 1,73 m², nuk kërkohet rregullim i dozës për pacientët me SKV. KDIGO rekomandon përdorimin e dozave, të përdorura në studime për statina të veçanta, për pacientët me eGFR nën 60.

Fibratet:

Fibratet kryesisht kanë efekte në reduktim nivelet e triglicerideve dhe kur ka rritje të nivelit të kolesterol-

olit HDL. Fibratet mund të ulin nivelet e triglicerideve me 18%-45% dhe rrisin kolesterolin HDL me 10%. (12.13.14) Megjithatë në pacientët me SKV, efekti i tyre i përgjithshëm në sistemin kardiovaskular nuk është vërtetuar mire. Udhëzimet e K/DOQI në vitin 2003 rekomandoi përdorimin e fibrave për parandalimin e pankreatitit te pacientët me hipertrigliceridemi por në udhëzimet e tyre të fundit të vitit 2013, ky rekomandim është hequr.

Në analizën post-hoc të nëngrupit të studimit VA-HIT, gemfibrozil u vlerësua për parandalimin dytësor të ngjarjeve kardiovaskulare në pacientët me SKV. Terapia me gemfibrozil reduktoi rezultatin e përbërë të vdekjeve të koronareve, IM jo-fatale dhe goditjeve në tru, por vdekshmëria e përgjithshme ishte e pandryshuar. Grupi me gemfibrozil kishte incidencë më të lartë të rritjes së kreatininës në serum në krahasim me placebo.

Studime të tjera të mëdha, duke vlerësuar efektet e fibrave në riskun kardiovaskular, ose kishte një përqindje shumë të vogël të pacientëve me sëmundje të veshkave ose pacientët me SKV ishin krejtësisht të përjashtuar. Aktualisht KDIGO rekomandon kundër përdorimit të kombinimit të statinës dhe fibrave në pacientët me SKV për shkak të rritjes së efekteve anësore.(15.16)

KDIGO rekomandon ndryshime terapeutike të stilit të jetës në pacientët me hipertrigliceridemi, edhe pse provat për këtë janë të dobëta. Këto përfshijnë uljen e peshës, modifikimi i dietës, rritja e aktivitetit fizik, marrja e reduktuar alkoolit dhe trajtimi i hiperglicemisë.

KDIGO rekomandon që fibratet mund të merren te pacientët me trigliceride > 1000 mg/dL. Si duhet të merren anti-lipidiket në pacientët me SKV në dializë?

Statinat: Kanë qenë tre studime klinike të mëdha që vlerësojnë efektin e statinave në popullatën në dializë. I pari që u raportua ishte studimi i dializës në diabetike, i njohur zakonisht si studim 4D. Në këtë studim, efekti i atorvastatinës në sëmundjet kardiovaskulare dhe vdekja u vlerësua në mesin e 1255 pacientëve diabetikë të cilët po merrnin hemodializë mbajtëse. Grupet e pacientëve u caktuan për të marrë atorvastatin 20 mg ose placebo. Me një ndjekje mesatare prej 4 vjetësh, pavarësisht uljes së kolesterolit LDL me 42% katër javë nga fillimi, përdorimi i atorvastatin nuk ndikoi ndjeshëm në pikat përfundimtare kryesore të vdekjes kardiovaskulare, IM jo fatal, dhe goditjeve cerebrale jo fatale.

Interesante, ishte që grupi atorvastatinës kishte incidencë më të lartë të goditjes cerebrale fatale. Atorvastatin gjithashtu nuk tregoi efekt të rëndësishëm në vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet.(17.18)

Faktorë të ndryshëm u janë atribuar këtyre gjetjeve, duke përfshirë faktin që e gjithë popullata e pacientëve ishte diabetike, kishte një ngarkesë të konsiderueshme të sëmundjeve kardiovaskulare në fillim, doza relativisht më e ulët e atorvastatinës dhe mjaft e mundshme roli i kufizuar i statinës kur ndodh ESRD. Analiza pasuese post hoc e provës 4D nga März et al., tregoi se atorvastatin reduktoi ngjarjet kardiale fatale dhe jo fatale dhe vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet në grupin e caktuar kur para-trajtimin LDL është > 145 mg/dL.

Një studim tjetër për të vlerësuar përdorimin e Rosuvastatin në pacientet me hemodializë mbajtëse, ishte studimi AURORA. Ky studim përfshiu 2776 pacientë me hemodializë ku u caktua mjekimi me rosuvastatin 10 mg në ditë ose placebo. Pika përfundimtare primare ishte e përbërë nga vdekja nga shkak kardiovaskular, IM jo fatale dhe jo fatale dhe goditje në tru. Në ndjekjen mesatare prej 3.8 vjetësh, rosuvastatin nuk kishte ndonjë lidhje të rëndësishme me pikat përfundimtare (HR = 0,96, 95%CI:0,84-1,11, P = 0,59). Si me parë në studimin 4D, grupi rosuvastatinës në këtë studim kishin një ulje prej 43% në nivelet e tyre të LDL nga niveli fillestar në 3 muaj. Por u pa se nuk ka efekt të rëndësishëm në vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet. Autorët sugjeruan disa mundësi për arsyet e këtyre gjetjeve të cilat përfshijnë përjashtimin e pacientëve < 50 vjeç dhe atyre që kanë qenë me statina, përqindja e lartë e pacientëve që largohen nga studimi, dhe ngjarje kardiovaskulare vjetore më të ulta se sa pritej normalisht. Në analizën post hoc të këtij studimi midis diabetikëve (n = 731), rosuvastatin nuk pati efekt të rëndësishëm në pikën përfundim-

tare parësore edhe pse grupi rosuvastatin kishte ulje të ndjeshme e ngjarjeve kardiovaskulare (HR = 0.68, 95%CI: 0,51-0,90).

Prova SHARP përfshiu pacientë me SKV në dializë si dhe jo në dializë. Ai përfshinte edhe pacientët si në hemodializën ashtu edhe në dializë peritoneale. Nga 9270 pacientë, 3023 ishin në dializë dhe ndër ta 2527 ishin në hemodializë dhe 496 ishin në dializë peritoneale.

Siç u përmend më herët, pati një ulje prej 17% për ngjarje të mëdha aterosklerotike me përdorimin e simvastatines dhe ezetimibes por të dhënat për komponentët e pikave përfundimtare parësore ishin të disponueshme vetëm për të gjithë popullsinë (dializë + jodializë), dhe jo veçmas. Autorët sugjeruan që efekti në ngjarjet kryesore aterosklerotike nuk ndryshonte ndërmjet pacientëve me dializë dhe atyre që nuk janë në dializë. Rezultatet treguan se simvastatin dhe ezetimibe nuk kishin ndonjë efekt domethënës në vdekshmërinë kardiovaskulare dhe vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet.

Në nëngrupin e pacientëve me dializë, ka ngjashmëri të ngjarjeve aterosklerotike si në grupin që merrnin simvastatine plus ezetimibe (15%) dhe në grupin e placebo (16.5%) me RR = 0.9 me 95%CI: 0.75-1.08, ndonëse kjo analizë nuk kishte fuqi të mjaftueshme për të parë çdo efekt në analizën e nëngrupeve.

Interesante ishte që numri i pacientëve me dializë që përdorën terapi për uljen e lipideve kishte nivele më të ulëta të kolesterolit LDL në fillim krahasuar me pacientët që nuk janë në dializë.

Palmer et al prezantoi rishikimin e statinave në popullsinë e dializës në vitin 2013. Rishikimi i tyre përfshinte 25 studime dhe 8289 pacientë. Autorët raportuan se në doza të simvastatinës 20 mg/ditë ose ekuivalente të tjera të statinave, ulje kolesterolit total me 46 mg/dL. Por ata nuk kishin efekt domethënës në ngjarjet kryesore kardiovaskulare (RR = 0,95 me CI: 0,88-1,03 në 4 studime me n = 7084), vdekshmërinë kardiovaskulare (RR = 0,94 me CI: 0,84-1,06 në 13 studime me n = 4627), dhe vdekshmëri nga të gjitha shkaqet (RR = 0,96 me CI: 0,90-1,02 në 13 studime me n = 4705).

Më tej ata theksuan se të dhënat në lidhje me rrezikun e ngjarjeve të padëshiruara nuk ishin përfundimtare dhe kishte informacion të mjaftueshëm për të vlerësuar dallimin ndërmjet popullatës sehemodializës dhe dializës peritoneale.

Si përfundim u sugjerua se statinat nuk mund të rekomandohen për parandalimin e ngjarjeve kardiovaskulare gjatë dializës.

Udhëzimet e KDIGO 2013 rekomandojnë që të mos fillohet statina ose statina plus ezetimibe në popullatën e dializës bazuar në rezultatet nga provat klinike të sipërpërmendura. Për pacientët të cilët tashmë janë në statinë ose statinë plus ezetimibe në fillimin e dializës, nuk ka të dhëna përfundimtare në dispozicion. Megjithatë, në këtë kohë KDIGO rekomandon për të vazhduar këta agjentë dhe rishikuar periodikisht rezultatet.

Fibratet:

Nuk ka studime specifike të rastësishme të përdorimit të fibratëve në popullatën e dializës. Aktualisht, rekomandimet e KDIGO për hipertriglicerideminë dhe përdorimin e fibratëve mbeten të njëjta si për pacientët jo-në dializë ashtu edhe për ata në dializë.

Pacientët me veshka të transplantuara

Pacientët me veshka të transplantuara janë unikë në atë që janë jo vetëm në terapi me medikamente imunosupresive të shumëfishta afatgjatë por janë gjithashtu të prirura për infeksione dhe procese malinje, prandaj duhet të jeni jashtëzakonisht të kujdesshëm në shtimin e medikamenteve në këtë popullatë unike. Përdorimi i çdo kombinimi mjekimi në transplantet kërkon një vigjilencë ndaj profilit të efekteve anësore si dhe në ndërveprimet ndaj barit.

Udhëzimet janë dhënë në bazë të të dhënave nga disa studime të rëndësishme; megjithatë pamjaftueshmëria e provave në menaxhimin e anomalive lipidike në të transplantuarit përbën një sfidë.

Studimi i preparatit Lescol në transplantin e veshkave (ALERT) policentrik, i kryer mire, i rastësishëm, dyfish i verbër, i kontrolluar me placebo, i cili përfshiu 2102 marrës të transplantit të veshkave që ishin trajtuar me fluvastatin ose placebo dhe u ndoqën për 5-6 vjet. Në fund të studimit grupi Fluvastatin kishte një ulje të ndjeshme të kolesterolit të tyre LDL, të kolesterolit total dhe triglicerideve në krahasim me grupin placebo, pa ndonjë ndryshim të rëndësishëm në nivelin e kolesterolit HDL.

Edhe pse studimi tregoi një ulje të pikave përfundimtare kryesore e ngjarjeve të padëshiruara të mëdha kardiake, ai nuk ishte i rëndësishëm statistikisht. Megjithatë trajtimi me fluvastatin çoi në një ulje të rrezikut të sëmundjeve kardiake, vdekje me rreth 38% dhe Infarkt Miokardi jo fatal me rreth 32% pa ndonjë ndryshim të rëndësishëm në efektet anësore të lidhura me dozën e barit. Vlen të përmendet, se fuqia e provës (për të arritur pikën e saj kryesore përfundimtare) ishte e ulët; së bashku me atë ka pasur rritje të përdorimit të statinave në krahun e placebo-s deri në fund të studimit, të cilat të dyja mund ta kishin kufizuar dëshminë e plotë të përfitimeve të barit statinë.

Një Studim i zgjeruar i ALERT përforcoi reduktimin efektiv të kolesterolit LDL-C si dhe ngjarjeve kryesore të padëshiruara kardiake edhe në pacientët e trajtuar me ciklosporinë.

Një tjetër provë shumë qendrore e rastësishme që po shqyrton efektin e fluvastatinës në 364 pacientë të transplantuar të cilëve iu dha fluvastatin 40 mg dhe që ishin krahasuar me grup placebo. Individët që marrin fluvastatin kishin një ulje të nivelit të kolesterolit LDL me 18%, kolesterolit total me 10% dhe një rritje e shtuar e kolesterolit HDL me 6%. Nuk ka pasur rritje në efektet anësore nga përdorimi i statinës.

Një meta-analizë e fundit e përdorimit të statinës në RTR përfshinë 22 studime dhe u panë efektetjopërfundimtare të statinës nga të gjitha shkaqet e vdekshmërisë dhe disfunkcionit të veshkave.

Megjithatë u tregua një ulje e ndjeshme të kolesterolit TC, LDL dhe u sugjerua që ka përfitim të mundshëm të statinave në reduktimin e ngjarjet kardiovaskulare.(19)

Siç u përmend më lart, përdoren kombinime me imunosupresivë të ndryshëm në transplantet renale dhe konstatohet që fluvastatina ka një efekt më të paktë në reduktimin e lipideve në pacientët të trajtuar me everolimus që është një antagonist mTOR. Duke pasur parasysh këtë informacion, terapia alternative veç statinave ose një kombinim i mjekimit, mund e të duhet të vendoset për të optimizuar më mirë dislipideminë.

Një studim i vogël që përfshin 12 të transplantuar që mjekohen me everolimus, kur kalon nga fluvastatin në rosuvastatin tregoi një përmirësim të dukshëm shtesë në panelin lipidik pa ndikuar në sigurinë dhe tolerancën.

Studime më të vogla kanë vlerësuar sigurinë dhe tolerancën e statinave të ndryshme në të transplantuarit dhe disa kanë theksuar efektet pleiotropike të statinës në mbijetesën dhe përmirësimin e graftit e mosfunksionim endotelial. Për atorvastatinën dhe simvastatinën është treguar se janë relativisht të sigurt në të transplantuarit megjithë përfshirjen e tyre në citokrom P450.

Bazuar në të dhënat në dispozicion, KDIGO sugjeron për përdorimin e statinave në marrësit e transplantit të veshkave.

Në përmbledhje për sa u tha më sipër, pacientët me sëmundje të veshkave kanë anomalitë unike të lipideve kur krahasohen me ato të popullatës së përgjithshme dhe ata kanë implikime të ndryshme klinike të lidhura me këto anomalitë. Me kalimin e kohës, konceptet tona kanë evoluuar në lidhje me dislipideminë në pacientët me SKK. Statinat mbeten linja e parë e trajtimit për dislipideminë. (20,21) Shumica e provave aktuale vijnë nga analiza e nëngrupeve/post hoc dhe meta-analizat, sidomos në SKV (pre dializë), dializë peritoneale dhe popullatën e transplantit të veshkave. Mendimi është që nevojiten studime në këtë popullatë për të identifikuar nëngrupet e pacientëve që do të përfitojnë më shumë dhe gjithashtu për të vlerësuar gjatë efektet e toksicitetit të statinave. Duke patur parasysh rekomandimet e përgjithshme për mjekimin e dislipidemive, duhen individualizuar mjekimet për popullatat e çdo grupi të veçantë sipas stadi të gjendjes aktuale të pacientëve me SKV.

Mjekime të tjera për dislipidemia në SKV përtej statinave.

Sëmundja kronike e veshkave (SKK) shoqërohet me një rrezik i shtuar për sëmundje aterosklerotike kardiovaskulare (CVD). Përveç pranisë së sëmundjeve kardiovaskulare të lidhura me SKV, faktorët e rrezikut kardiovaskular (p.sh. stresi oksidativ, inflamacioni, anemia) janë të larta, por edhe prevalenca e faktorëve të rrezikut tradicional kardiovaskular si p.sh hipertensioni arterial, diabeti mellitus dhe dislipidemia në pacientët me SKV janë të larta .

Roli i lipoproteinës me densitet të ulët (LDL) në zhvillimin e sëmundjeve kardiovaskulare aterosklerotike është studiuar gjerësisht në popullata e përgjithshme si dhe në pacientët me SKK. Në 1971, u dokumentua në studimin e Framingham se sa më i lartë të jenë nivelet e kolesterolit në serum aq me shumë shoqërohen me një rrezik në rritje për ngjarjet CV .

Studimet kanë dëshmuar një rol të detajuar për LDL në fillimin dhe përparimin e lezimeve vaskulare aterosklerotike. LDL aktivizon qelizat endoteliale në shtresën e brendshme të murit vaskular, duke nxitur mosfunksionim endotelial (22.). Aktivizimi i qelizave endoteliale shpreh molekulat e ngjitjes qelizore, në sipërfaqen e tyre, të cilat ndërmjetësojnë ngjitjen e leukociteve qarkulluese (p.sh. monocitet) dhe transmigrimin e tyre në shtresën subendoteliale. Aty këto qeliza stimulohen sërish nga LDL, gjë që nxit diferencimin e tyre në makrofagët e indeve. Këta makrofagë kapin LDL dhe më në fund bëhen qeliza shkuraj. Ky përfaqëson një hap të rëndësishëm fillestar në patogjenezën e aterosklerozës. Veçanërisht, ka qenë dokumentuar se LDL akumuluar në murin vaskular është e prirur për t'u modifikuar pas translacionit , p.sh. me oksidim ose karbamilim, gjë që është veçanërisht e rëndësishme për pacientët me SKV. LDL e modifikuar e tillë përfaqëson një promotor të fortë të sëmundjes kardiovaskulare aterosklerotike.

Një numër në rritje i studimeve sugjeron se reduktimi i kolesterolit LDL (LDL-C) redukton ngjarjet CV (kardiovaskulare) në pacientët me CVD të kaluar (d.m.th. parandalimi dytësor) dhe pacientët me rrezik të lartë për CVD (d.m.th. parandalimi parësor). Deri më tani, 3-hidroksi-3-metilglutaril frenuesit e koenzimës A të reduktazës (statinat) janë studiuar gjerësisht dhe aktualisht janë më të përdorurat. (23)

Është treguar se ulja e LDL-C me 1 mmol/L (d.m.th. 38.7 mg/dL) zvogëlon rrezikun relativ të sëmundjeve koronare me 22% në një mënyrë pothuajse lineare .

Meqenëse janë përdorur statinat në praktikën klinike prej shumë vitesh, tani janë në dispozicion analizat e tyre afatgjatë të përdorimit .

Pacientët me SKV konsiderohen në nivel të lartë ose rrezik shumë i lartë CV dhe për rrjedhojë udhëzime fundit rekomandojnë terapi për uljen e lipideve në të gjithë pacientët me SKV që nuk janë në dializë me një shkallë të vlerësuar të filtrimit glomerular (eGFR) <60mL/min/1,73 m². Në pacientët me dializë, studimet për terapinë për uljen e lipideve është më e dobët. Udhëzimet e KDIGO për përmirësimin e rezultateve globale sugjerojnë vazhdimin e trajtimit me statina të filluar para terapise se zëvendësimit të veshkave dhe në pacientët me dializë me CVD të manifestuar, por jo terapia e reduktimit të lipideve e sapofilluar si një parandalim parësor qasje. Ndërsa udhëzimet e KDIGO nuk rekomandojnë një objektivi specifik i LDL-C për t'u arritur, udhëzimet e Shoqatës Evropiane të Kardiologjisë rekomandojnë një objektivi të LDL-C prej <70 mg/dL (<1.82 mmol/L) për pacientët me SKV me eGFR <30mL/min/1,73 m² dhe <100mg/dL (<2,6mmol/L) për ata me një eGFR prej 30–59mL/min/1.73m².

Funksioni i reduktuar i veshkave mund të përfaqësojë një faktor rreziku për ngjarjet negative të lidhura me statinat si miopatia. Studimet kanë treguar se rreziku relativ i miopatisë në pacientët e trajtuar me dozë të lartë simvastatines (d.m.th. 80 mg në ditë) ishte 2.5 [95% intervali i besimit (CI) 1.6–3.9] herë më i lartë në subjektet me një eGFR <60mL/min/1.73m² krahasuar me ato me një eGFR >60mL/min/1,73 m². Për më tepër, trajtimi me doza më të larta të statinave, si atorvastatin, nuk ka pasur ende vlerësim të sigurt në pacientët me SKK të avancuar.(24,25)

Në 28 studime të rastësishme me terapi me statina që përfshijnë 183 419 subjekte, <3% e pjesëmarrësve kishin një eGFR <30mL/min/1,73 m² . Në pacientët me eGFR më të ulët, reduktimi i ngjarjeve kryesore CV ishte më e vogël nën trajtimin me statina dhe përveç kësaj, te pacientët në dializë, reduktime më të ulëta

të LDL-C janë arritur . Prandaj një kombinim i statinat me agjentë të tjerë për uljen e lipideve mund të përfaqësojnë një sugjerim të arsyeshëm .(26)

Qasja në pacientët me SKV për të ulur në mënyrë adekuate LDL-C.

Për këtë qëllim, agjentë të rinj për uljen e LDL-së si frenuesit e proteinës konvertazë subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) serine proteaza mund të jetë me interes të veçantë për trajtimin të hiperkolesterolemisë në pacientët me SKV

Dalja dhe përdorimi i inhibitoreve PCSK9.

Në vitin 2003 u tregua se mutacionet në lokusin PCSK9 mund shkaktojnë hiperkolesteroleminë familjare. Më pas ishte dokumentuar se nivelet plazmatike të LDL-C në subjektet që mbartin një variant të humbjes së funksionit PCSK9 ishin dukshëm më të ulëta krahasuar me subjektet pa këtë mutacion, duke rezultuar në një prevalencë më e ulët e sëmundjes së arterieve koronare (CAD) në këtë popullatë.(27)

Paralelisht, studimet eksperimentale sugjerojnë se PCSK9 luan një rol të rëndësishëm në metabolizmin e LDL. Proteina PCSK9 zvogëlon shprehjen e receptorit LDL në sipërfaqen e qelizave të mëlçisë dhe në këtë mënyrë zvogëlon kapjen e qelizave të LDL dhe rrjedhimisht pastrimin e saj nga qarkullimi .

Bazuar në këto gjetje, inhibimi i PCSK9 u sugjerua si një trajtim premtues për uljen e LDL-C. Kjo çoi në zhvillimin e antitropave monoklonale të humanizuara që frenon PCSK9 nga disa kompani farmaceutike, të cilat janë vlerësuar tani në programe të mëdha studimi.

Aktualisht evolocumab dhe alirocumab janë në dispozicion si terapi për përdorim.

Përveç antitropave frenues të PCSK9, inkisiran, një hepatocit-ARN specifike e vogël ndërhyrëse e drejtuar kundër PCSK9, aktualisht është nën studim klinik. Interesante është se në një studim të fazës 2, inkisiranushitroi një ulje afatgjatë të LDL-C. Për këtë medikament studimet e fazës 3 janë aktualisht në vazhdim.(28)

Efektet e pavarura në LDL të frenuesve PCSK9 në pacientet me SKV.

Përveç uljes së LDL-C, frenuesit PCSK9 janë treguar se zvogëlojnë Lp(a). Në një meta-analizë të fundit, u konstatua se frenimi i PCSK9 ishte i lidhur me një ulje të niveleve të Lp(a) plazmatike me 21.9% (95% CI 24,3-19,5) . Në popullatën e përgjithshme, Lp(a) përfaqëson një faktor rreziku i njohur për zhvillimin e CAD (sëmundjeve të arteries koronare); megjithatë, në pacientët me CAD, nivelet aktuale të Lp(a) nuk u shoqëruan me të gjitha faktorët shkaktarë dhe vdekshmëri CV më të lartë

Në pacientët me SKV, nivelet e Lp(a) plazmatike janë rritur dhe të lidhur me ngjarjet CV . Në një nëngrup analiza e studimit së rezultateve ODYSSEY, është treguar se ulja e Lp(a) nga alirocumab kontribuon në një reduktim të ngjarjeve të padëshiruara të CV, pavarësisht nga efektet e saj në uljen e LDL-C.

Rëndësia e uljes së Lp(a) nga frenuesit PCSK9 në pacientët me SKV ende nuk janë studiuar ndërsa lidhja ndërmjet niveleve plazmatike të PCSK9 dhe eGFR në përgjithësi mbetet e diskutueshme. PCSK9 mund të jetë e përfshirë në zhvillimin e dislipidemisë së lidhur me proteinurinë. Nivelet plazmatike të PCSK9 u rritën në modelet eksperimentale të sindromës nefrotike. (29).

Prandaj, frenuesit PCSK9 mund të ofrojnë një strategji për një trajtim të ri për dislipideminë në pacientët me sindromën nefrotik.

Duke përfunduar mund të themi se sëmundshmëria dhe vdekshmëria e lartë CV mbeten një problem i vazhdueshëm në pacientët me SKV. Janë bërë shumë përpjekje në pacientet me funksion normal të veshkave për të parandaluar dhe reduktuar progresionin e CVD. Megjithatë, në shumicën e këtyre studimeve, pacientët me SKV të avancuar janë përjashtuar. Për më tepër, rezultatet nga popullata e përgjithshme mund të transferohet vetëm pjesërisht te pacientët me SKV. Inhibimi PCSK9 përfaqëson një alternative të re dhe të suksesshme por studime të mëtejshme janë të nevojshme për të përcaktuar më mirë sigurinë e përdorimit dhe efikasitetin e frenuesve PCSK9.

Referenca:

1. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-538 [PMID: 15625072 DOI: 10.1681/ASN.2004080656]
2. Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1112-1120 [PMID: 21511840 DOI: 10.2215/CJN.09961110]
3. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808 [PMID: 12631061 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x]
4. Chawla V, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Sarnak MJ, Menon V. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1582-1587 [PMID: 20558558 DOI: 10.2215/CJN.01450210]
5. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 123-133 [PMID: 23095239 DOI: 10.5551/jat.12849]
6. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 214-223 [PMID: 22349484 DOI: 10.1038/nrneph.2012.33]
7. Moradi H, Vaziri ND, Kashyap ML, Said HM, Kalantar-Zadeh K. Role of HDL dysfunction in end-stage renal disease: a double-edged sword. *J Ren Nutr* 2013; 23: 203-206 [PMID: 23611547 DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.022]
8. Liang K, Oveisi F, Vaziri ND. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 626-630 [PMID: 9507207 DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00786.x]
9. Corsini A, Holdaas H. Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Ren Fail* 2005; 27: 259-273 [PMID: 15957541 DOI: 10.1081/JDI-56623]
10. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, Melfa L. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. *World J Nephrol* 2012; 1: 184-194 [PMID: 24175258 DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.184]
11. Kassimatis TI, Goldsmith DJ. Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation.

Pharmacol Res 2014; 88: 62-73 [PMID: 24995940 DOI: 10.1016/j.phrs.2014.06.011]

12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 5: CD007784 [PMID: 24880031]
13. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004; 110: 1557-1563 [PMID: 15364796 DOI: .1161/01.CIR.0000143892.84582.60]
14. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1266-1273 [PMID: 20206456 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.020]
15. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. 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: 1807-1817 [PMID: 23470492 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs065]
16. Heymann EP, Kassimatis TI, Goldsmith DJ. Dyslipidemia, statins, and CKD patients' outcomes - review of the evidence in the postsharp era. J Nephrol 2012; 25: 460-472 [PMID: 22641572 DOI: 10.5301/jn.5000154]
17. Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2014; 160: 182 [PMID: 24323134 DOI: 10.7326/M13-2453] 1395-1407 [PMID: 19332456 DOI: 10.1056/NEJMoa0810177]
18. SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigëekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD004289 [PMID: 24022428]
19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD005019 [PMID: 24470059]
20. Solbu MD, Mjøen G, Mark PB et al. Predictors of atherosclerotic events in patients on haemodialysis: post hoc analyses from the AURORA study. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 102–112
21. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 829–839
22. Wagner S, Apetrii M, Massy ZA et al.; on Behalf AURORA Study Group and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists) Network. Oxidized LDL, statin use, morbidity, and mortality in patients receiving maintenance hemodialysis. Free Radic Res 2017; 51: 14–23
23. Filler G, Taheri S, McIntyre C et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. Clin Kidney J 2018; 11: 383–388

24. Gomez SI, Mihos CG, Pineda AM et al. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in renal disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 123–13
25. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ et al. Effects of atorvastatin on oxidative stress in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 697–705
26. Ray KK, Ginsberg HN, DavidsonMH et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016; 134: 1931–1943
27. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499
28. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J AmHeart Assoc* 2017; 6: e006910
29. SabatineMS, Giugliano RP, Keech AC et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722