

CONTENIDO ESPECIAL: LIPIDOS E INSUFICIENCIA RENAL

Lípidos y progresión de la insuficiencia renal crónica. Efecto del tratamiento hipolipemiante

F. J. Martínez Martín y P. L. de Pablos

Sección de Endocrinología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

INTRODUCCION

Pasada la edad madura, la función renal declina en los sujetos normales, de forma que el aclaramiento de creatinina se reduce en unos 0,8 mL/min por año entre los 40 y 60 años¹. Esta involución senil o «fisiológica» raramente o nunca conduce a insuficiencia renal terminal por sí sola, pero puede acelerarse por múltiples factores sobreañadidos. La hipertensión arterial es el mejor estudiado de estos factores, y está bien establecido que en los sujetos hipertensos la involución de la función renal se acelera². Cualquier tratamiento antihipertensivo que controle eficazmente la tensión arterial es capaz de ralentizar la involución de la función renal³, aunque recientes ensayos han demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión tienen una eficacia superior a la de otras drogas antihipertensivas y en parte independiente de su acción antihipertensiva, tanto en la nefropatía diabética⁴ como en nefropatía de múltiples etiologías (glomerular, etc., con la notable excepción de la nefropatía asociada a poliquistosis renal)⁵.

En los últimos años se le ha prestado una creciente atención a la dislipemia como factor causante de daño glomerular e involución de la función renal, tanto por sí sola como asociada a otros factores como hipertensión o hiperglucemia. La aterosclerosis y la glomerulosclerosis presentan características similares, lo que sugiere que comparten alteraciones fisiopatológicas comunes⁶. En particular, las células mesangiales humanas se asemejan a células del músculo liso vascular, y captan colesterol a partir de li-

poproteínas de baja densidad (LDL) a través de mecanismos mediados por receptor⁶. Las células epiteliales glomerulares también captan lipoproteínas provistas de apo-B y apo-E mediante receptor⁷. Es infrecuente, sin embargo, el hallazgo de depósitos lipídicos intraglomerulares, aunque pueden observarse en situaciones como el déficit congénito de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que cursa con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad; en esta enfermedad, el acúmulo glomerular de colesterol se asocia a deterioro renal progresivo⁸.

El efecto de la dislipemia sobre la función renal puede estudiarse aisladamente, pero en la práctica debe considerarse que habitualmente dicha condición forma parte de un «síndrome metabólico», asociada de forma variable e hipertensión, obesidad e hiperglucemia⁹; cualquiera de estos factores tiende a deteriorar la función renal (el efecto deletéreo de la obesidad mórbida sobre la función renal, peor conocido que los restantes, fue descrito por Kasiske y Crosson¹⁰), pero en la práctica clínica encontramos habitualmente una combinación de estos factores, cuyos efectos tienden a potenciarse¹¹.

En el presente trabajo revisaremos sucintamente la evidencia experimental y clínica disponible sobre la participación de la dislipemia (sola o asociada a hipertensión, diabetes o nefropatía preexistente) en la involución de la función renal, así como el efecto del tratamiento hipolipemiante en la prevención de la insuficiencia renal.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN DISLIPEMIA

La hipercolesterolemia aislada inducida por dieta se asocia en diferentes modelos experimentales a daño glomerular del tipo de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GFS) e insuficiencia renal progresiva¹². En ratas Sprague-Dawley sometidas a una

Correspondencia: F. J. Martínez Martín.
Servicio de Endocrinología.
Hospital Nuestra Señora del Pino.
C/. Angel Guimerá, 93.
35005 Las Palmas de Gran Canaria.

dieta con el 4% de colesterol se desarrolló GFS a lo largo de 3 meses, hallándose sucesivamente invasión glomerular monocitaria (en días), aumento del volumen glomerular con aumento del área mesangial (en un mes), cambios hemodinámicos, albuminuria y GFS (pasado 1 mes)¹³. Estos cambios ocurrieron en ausencia de hipertensión sistémica. Al perfundir riñones aislados de estos animales, en ausencia de lipoproteínas, se halló que la resistencia vascular renal (RVR) permanecía aumentada¹⁴, lo que sugiere que aparecen cambios intrínsecos de la vasculatura renal. Esto puede explicarse por la producción local de factores vasoconstrictores monocitarios, y/o por disfunción endotelial inducida por la hipercolesterolemia, con disminución de la producción de vasodilatadores¹⁵.

Aunque la dislipemia aislada es capaz de deteriorar la función renal, su efecto es mucho más evidente cuando se superpone a hipertensión, diabetes, enfermedad glomerular o disminución de la masa renal¹¹. En particular, la asociación de hipertensión y dislipemia ha sido estudiada. El daño glomerular que se produce en la hipertensión vasculorrenal¹⁶ o en ratas Dahl sal-sensibles hipertensas¹⁷ se potencia mediante hipercolesterolemia inducida por dieta; se observa mayor aumento del volumen glomerular, mayor proteinuria y glomerulosclerosis más extensiva. Se observa aumento precoz de la RVR, con disminución del flujo renal, mientras que el filtrado glomerular tiende a mantenerse. En la nefropatía inducida por puromicina (un modelo que cursa con síndrome nefrótico crónico sin hipertensión), la hipercolesterolemia inducida por dieta da lugar a aumento de la presión arterial que precede al daño glomerular; la RVR se incrementa, el flujo renal disminuye y la lesión glomerular se agrava¹⁸.

En resumen, la dislipemia causa daño renal y potencia el debido a hipertensión o nefrosis; además,

puede alterar la reactividad vascular, dando lugar a hipertensión sistémica o a alteraciones de la hemodinámica renal.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON HIPOLIPEMIANTES

Se han realizado múltiples estudios de intervención con hipolipemiantes en modelos animales de nefropatía progresiva (tabla I). Un modelo comúnmente utilizado para estudiar la enfermedad renal progresiva es la eliminación de 5/6 de la masa renal, lo que da lugar a síndrome nefrótico, hipertensión, hipertrofia de las nefronas restantes y glomerulosclerosis¹⁹. Juntamente con la proteinuria se produce hipercolesterolemia secundaria. El tratamiento con lovastatina permite reducir la colesterolemia sin modificar la presión arterial sistémica ni la hemodinámica intrarrenal; sin embargo, reduce la proteinuria y la extensión de GFS, así como la celularidad mesangial y la expansión de la matriz mesangial²⁰. En este mismo modelo de nefrectomía subtotal se ha ensayado el tratamiento con probucol, un hipocolesterolemiante de efecto más débil que la lovastatina, pero con marcado efecto antioxidante. Se observó disminución de la proteinuria, reducción de las lesiones glomerulares y tubulointersticiales, y mejor evolución de la función renal²¹. La combinación de enalapril y lovastatina en este modelo ha resultado particularmente beneficiosa, con reducción de la proteinuria, la presión arterial y la colesterolemia, logrando prevenir casi por completo la aparición de glomerulosclerosis²².

En ratas Dahl sal-sensibles hipertensas, el tratamiento con lovastatina produjo una reducción del 76% en la albuminuria y el 83% en la extensión de

Tabla I. Modelos experimentales murinos de nefropatía progresiva en los que se ha demostrado efecto beneficioso del tratamiento hipolipemiante con estatinas.

Modelo	Presión arterial	Presión glomerular	Efecto de estatinas	
			Glomerulo esclerosis	Expansión mesangial
Nefrosis por puromicina	Normal	Alta	Reducción	Reducción
Rata Zucker obesa	Normal	Normal	Reducción	Reducción
Nefrectomía de 5/6	Alta	Alta	Reducción	Reducción
Rata Dahl-S hipertensa	Alta	Alta	Reducción	Reducción
Conejo Watanabe (hipercolesterolemia genética).....	Variable	Alta	Reducción	Reducción
Rata Sprague-Dawley con hipercolesterolemia dietaria ..	Normal	Alta	Reducción	Reducción

la GFS; sin embargo, el tratamiento con enalapril fue ineficaz²³. En la rata Zucker obesa existe dislipemia desde el nacimiento, con desarrollo de nefropatía e hipertensión hacia la 25 semana; el tratamiento con lovastatina desde el nacimiento impide el desarrollo de proteinuria y reduce marcadamente la expansión mesangial, así como la aparición de GFS²⁴. Si el tratamiento se demora hasta después de la aparición de nefropatía, aún puede observarse reducción del daño glomerular y tubulointerstitial, con menor albuminuria²⁵. En resumen, el tratamiento hipolipemiente (especialmente con estatinas) previene en gran medida la progresión de la nefropatía en diferentes modelos animales, independientemente de la aparición de cambios hemodinámicos; fármacos antioxidantes como el probucol pueden tener efectos similares, y la asociación de hipolipemiantes con inhibidores de la enzima de conversión puede ser especialmente beneficiosa en cuanto a la progresión de la enfermedad renal.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLOGICAS

No sabemos en la actualidad cuál es el papel que la dislipemia juega en la progresión de la enfermedad renal, aunque sin duda acelera dicha progresión. Uno de los mecanismos probablemente implicados es la rotura del equilibrio entre la producción de factores vasoactivos (tabla II), con aumento de los vasoconstrictores y disminución de los vasodilatadores. La vasodilatación endotelio-dependiente (tal como la inducida por acetilcolina) disminuye o desaparece en situaciones de hipercolesterolemia²⁶, con reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂)²⁶, junto con aumento de la producción de vasoconstrictores como la endotelina-1²⁷ y el tromboxano A₂²⁸.

Recientemente se ha atribuido un papel crítico a la oxidación de LDL en el desarrollo de arteriosclerosis²⁹, y se investiga intensamente en la actualidad sobre la participación de LDL oxidada en la progresión de la enfermedad renal (tabla III). Las partículas de LDL mínimamente oxidadas dan lugar a la producción endotelial de factores quimiotácticos para monocitos y macrófagos; éstos, a su vez, producen factores de activación y agregación plaqueta-

Tabla II. Efecto de la hipocolesterolemia sobre los factores vasoactivos vasculares.

Vasodilatadores		Vasoconstrictores	
Prostaciclina	Reducción	Tromboxano A ₂	Aumento
Oxido nítrico	Reducción	Endotelina-1	Aumento

Tabla III. Hallazgos sugestivos de participación de LDL oxidada en la glomerulosclerosis.

Acúmulo glomerular de células espumosas.
Aumento de la producción de matriz mesangial inducida por LDL oxidada.
Depósitos glomerulares de apolipoproteína B.
Aumento de la captación de LDL oxidada por mesangio y epitelio glomerular.
Alteración del perfil lipídico:
Aumento de ésteres de colesterol.
Disminución de ácidos grasos poliinsaturados.

ria. Los monocitos y plaquetas activados producen diversas sustancias vasoconstrictoras y estimulantes de la proliferación celular (TXA₂, PGDF, etc.)²⁹. Las células mesangiales tienen receptores para LDL intacta y también receptores scavenger para LDL oxidada³⁰; tanto los monocitos como las células mesangiales son capaces de producir radicales libres oxidantes que transforman la LDL³¹. La captación de LDL oxidada da lugar a la acumulación intraglomerular de células espumosas y al aumento en la producción de matriz mesangial; la LDL oxidada forma además complejos con proteoglicanos y colágeno³². En resumen, la oxidación de LDL parece contribuir a la aparición de glomerulosclerosis por medio de procesos tanto hemodinámicos como estructurales; puede inducir además la producción de factores citotóxicos por monocitos o macrófagos.

En humanos, los estudios poblacionales demuestran asociación entre dislipemia e hipertensión arterial³³. Jóvenes normotensos hijos de hipertensos manifiestan dislipemia previa al desarrollo de hipertensión arterial³⁴, lo que puede atribuirse a una situación preexistente de resistencia insulínica y/o hiperactividad simpática. Dado el efecto anteriormente comentado de la dislipemia sobre el balance de los factores vasoactivos y la reactividad vascular, puede considerarse la posibilidad de que ésta contribuya al desarrollo de la hipertensión; posteriormente, ambas contribuirán a la aparición de nefropatía.

EXPERIENCIA CLINICA

La dislipemia primaria no conduce de forma evidente a lesión renal directa, excepto en ciertas dislipemias infrecuentes, como el déficit familiar de LCAT⁸. Por otra parte, se han observado depósitos glomerulares de apo-B y apo-E en diversas nefropatías³⁵. En sujetos con nefropatía diabética se han observado grandes diferencias en el ritmo de progresión de la nefropatía entre sujetos con y sin hiper-

colesterolemia (0,7 y 0,2 mL/min por mes, respectivamente), en ausencia de diferencias en cuanto a presión arterial y proteinuria³⁶. En el caso del síndrome nefrótico establecido, varios estudios han demostrado que la reducción de la colesterolemia mediante estatinas³⁷ o plasmaféresis³⁸ disminuye la proteinuria, mejora la función renal y reduce los depósitos lipídicos glomerulares.

En el Helsinki Heart Study se obtuvieron por primera vez datos que demostraron una asociación entre la involución de la función renal y la dislipemia. El objetivo principal de este estudio fue establecer el efecto de gemfibrozil sobre la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en sujetos hipercolesterolémicos³⁹. Una cohorte de 2.702 participantes de este estudio (varones, de 40 a 55 años, con hipercolesterolemia, creatinina normal y ausencia de proteinuria al reclutamiento) fueron asignados a tratamiento con gemfibrozil o placebo⁴⁰. La creatinina se incrementó en un 3% en ambos grupos tras 5 años de seguimiento, sin diferencias significativas respecto al grupo de tratamiento o la edad. La hipertensión y la disminución de HDL-colesterol se asociaron a aceleración del deterioro renal⁴⁰. Los niveles de triglicéridos y de LDL no se asociaron independientemente a cambios en dicho deterioro; sin embargo, el cociente LDL-C/HDL-C se asoció significativamente. De mayor interés fueron los efectos asociados de la hipertensión y la dislipemia. En efecto, el máximo cambio en creatinina (7,4 $\mu\text{m/L}$) se observó en el grupo de hipertensos (presión diastólica < 95 mmHg), que además tenían elevado el cociente LDL/HDL (> 4,4); la participación de la dislipemia en la involución renal sólo fue demostrable en los sujetos hipertensos.

Se han realizado varios estudios de intervención en sujetos con nefropatía diabética (tabla IV), mostrando que el tratamiento con estatinas tiende a ralentizar la progresión de la ND⁴¹, y puede además mejorar la sensibilidad insulínica⁴². La combinación de una estatina con un inhibidor de ECA redujo el ritmo de progresión de la ND más que cualquiera de estas drogas por separado⁴³. En un estudio realizado en Hong-Kong por Lam y cols. en 34 pacientes con diabetes mellitus no insulín-dependiente y nefropatía tratados durante 2 años con lovastatina frente a placebo se observó que la creatinina aumentó en 7 $\mu\text{m/L}$ en el grupo tratado frente a 15 $\mu\text{m/L}$ en el grupo control ($p = 0,048$); la proteinuria aumentó en 409 mg/día en el grupo tratado y en 791 mg/día en el grupo control ($p = 0,049$) el filtrado glomerular se redujo en 2,03 mL/min/1,73 m^2 en el grupo tratado y en 10,85 mL/min/1,73 m^2 ($p < 0,005$)⁴⁴ en el grupo control. Este estudio ha recibido críticas debido a la inadecuación de la meto-

dología estadística empleada en la publicación original⁴⁵, que los autores han rebatido reelaborando adecuadamente el análisis estadístico, obteniendo las mismas conclusiones⁴⁶. En resumen, se ha acumulado evidencia clínica y experimental suficiente para concluir que la dislipemia participa en la progresión de la insuficiencia renal en humanos, especialmente si se asocia a hipertensión, y que el tratamiento hipolipemiente es capaz de reducir dicha progresión en la medida en que corrige la dislipemia. En el reciente documento de Consenso de la Asociación Americana de Diabetes sobre el diagnóstico y tratamiento de la nefropatía diabética⁴⁷ se recoge este punto de vista, esto es, que la reducción del colesterol total y LDL mediante estatinas puede reducir la albuminuria y retardar la nefrosclerosis. Sin embargo, en espera de resultados de grandes estudios de intervención (prospectivos, randomizados y multicéntricos), dicho Consenso no emite recomendaciones nuevas y remite a anteriores documentos de Consenso para el tratamiento dietético⁴⁸ y farmacológico⁴⁹ de los diabéticos con dislipemia.

Tabla IV. Estudios humanos de intervención con estatinas en nefropatía diabética.

Autor y referencia	Medicación	Progresión de nefropatía
Hommel y cols. ⁴¹	Simvastatina	Ralentizada
Bazzato y cols. ⁴³	Lovastatina + enalapril	Ralentizada
Nielsen y cols. ⁴²	Simvastatina	Ralentizada
Lam y cols. ⁴⁴	Lovastatina	Ralentizada

CONCLUSIONES

La insuficiencia renal crónica es una situación de alta prevalencia, que causa a la vez un enorme padecimiento humano y un ingente gasto sanitario. Puesto que las causas de su progresión no son aún bien conocidas, es necesario avanzar en su esclarecimiento para poder mejorar su tratamiento y especialmente su prevención. Se ha prestado gran atención al papel de la hipertensión en su patogenia, pero sólo en los últimos años se ha investigado intensamente sobre la participación de la dislipemia en el proceso de la glomerulosclerosis. Actualmente se reconoce que este proceso guarda un estrecho paralelismo con la aterosclerosis y que la hipercolesterolemia es uno de los factores determinantes en su progresión. Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas que aceleran la aterogénesis (aumento del cociente LDL/HDL, oxidación de LDL) son tam-

bién capaces de acelerar la lesión glomerular. El efecto de la dislipemia se potencia además por la coexistencia de otras alteraciones asociadas: hipertensión, hiperglucemia, obesidad, etc. Los datos obtenidos de la experimentación en diversos modelos animales de nefropatía demuestran, por una parte, la importancia de la dislipemia en la evolución de la nefropatía, y por otra parte, el poderoso efecto ralentizador que los fármacos hipolipemiantes pueden ejercer sobre dicha progresión.

La mayoría de los estudios de intervención se han realizado con estatinas, que son los fármacos hipocolesterolemiantes más potentes y mejor tolerados de que disponemos; sin embargo, se han observado resultados positivos también con fibratos. El efecto de ambos tipos de drogas sobre la evolución de la nefropatía parece deberse a su mera acción hipolipemiente, sin que se diferencie del que se obtiene de un control equivalente de la lipidemia mediante medidas no farmacológicas. En cambio, otras drogas, como el probucol, pueden tener un doble mecanismo de acción, con adición de efectos antioxidante e hipolipemiente. Finalmente, es de destacar el potentísimo efecto de la combinación de estatinas e inhibidores de ECA en modelos de nefropatía con dislipemia e hipertensión asociadas.

Los datos epidemiológicos disponibles son de mayor ambigüedad que los experimentales, pero muestran que también en la especie humana la participación de la dislipemia es importante en la progresión de la insuficiencia renal crónica, al menos cuando se asocia a hipertensión. Sin embargo, son aún muy escasos los datos procedentes de estudios de intervención prospectivos y randomizados. Disponemos sobre todo de ensayos de tratamiento con estatinas en un pequeño número de pacientes con nefropatía diabética, que han mostrado un efecto favorable de dichas drogas. Precisamos, sin embargo de estudios más amplios y que abarquen otras formas de nefropatía antes de modificar nuestras pautas actuales de tratamiento de la dislipemia⁴⁷. Es posible, sin embargo, que en el futuro próximo las indicaciones del tratamiento hipolipemiente se ensanchen para abarcar cifras que hoy consideramos «normales» en los sujetos con nefropatía; por otra parte, podrían introducirse fármacos antioxidantes en nuestro arsenal terapéutico futuro.

Bibliografía

- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278-285, 1985.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26: 861-868, 1984.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WE y cols.: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 13 (Supl. 1): I-80-I-93, 1989.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP y cols.: The effect of angiotensin enzyme conversion inhibitors on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- Maschio G, Alberti D, Janin G y cols.: Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Eng J Med* 334: 939-945, 1996.
- Diamond JR: Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 39: S29-S34, 1991.
- Gröne HJ, Walli AK, Gröne E y cols.: Receptor-mediated uptake of apo B and apo E rich lipoproteins by human glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 37: 1449-1459, 1990.
- Gjone E: Familial LCAT deficiency: a new metabolic disease with renal involvement. *Adv Nephrol* 10: 167-185, 1981.
- Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
- Kasiske BL, Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 146: 1105-1109, 1986.
- Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP y cols.: Hypertension, hyperlipidemia and renal damage. *Am J Kidney Dis* 21 (Supl. 2): 43-50, 1993.
- Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP y cols.: Cholesterol mediated glomerular injury: Influence of age, glomerular macrophages, growth and mesangial matrix. *J Am Soc Nephrol* 2: 682, 1991.
- Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG y cols.: The renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 37: 880-891, 1990.
- Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF: Diet-induced hypercholesterolemia increases the intrinsic renal vascular resistance of isolated perfused rat kidneys. *Clin Res* 35: 444A, 1987.
- Yamamoto H, Bossaller C, Cartwright J y cols.: Videomicroscopic demonstration of defective cholinergic arteriolar vasodilatation in atherosclerotic rabbit. *J Clin Invest* 81: 1752-1758, 1988.
- Groene HJ, Groene W, Luthe H y cols.: Induction of glomerular sclerosis by a lipid-rich diet in male rats. *Lab Invest* 60: 433-446, 1989.
- Tolins JP, Stone BG, Raij L: Interactions of hypercholesterolemia and hypertension in initiation of glomerular injury. *Kidney Int* 41: 1254-1261, 1992.
- Diamond JR, Karnovsky MJ: Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol. *Kidney Int* 2: 671-677, 1987.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke G y cols.: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241: F85-F93, 1981.
- Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in the rat 5/6 nephrectomized model of chronic renal failure. *Circ Res* 62: 637-374, 1988.
- Modi KS, Schreiner GF, Purkerson ML y cols.: Effects of probucol in renal function and structure in rats with subtotal kidney ablation. *J Lab Clin Med* 120: 310-317, 1992.
- Lee SK, Lee HB: Effect of delayed treatment with enalapril and/or lovastatin on the progression of glomerulosclerosis in 5/6 nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 7: 712, 1992.
- O'Donnell MP, Kasiske BL, Katz SA y cols.: Lovastatin but not enalapril reduces glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 20: 651-658, 1992.

24. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP y cols.: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33: 667-672, 1988.
25. O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG y cols.: Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis* 22: 83-89, 1993.
26. Kugiyama K, Kerns SA, Morriset JD y cols.: Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified LDL. *Nature* 344: 160-162, 1990.
27. Lerman A, Edward BS, Hallet JW y cols.: Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Eng J Med* 325: 997-1001, 1991.
28. Bank N, Aynedjian HS: Role of thromboxane in impaired renal vasodilatation response to acetylcholine in hypercholesterolemic rats. *J Clin Invest* 89: 1636-1642, 1992.
29. Witzum JL, Steinberg D: Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 88: 1785-1792, 1991.
30. Wheeler DC, Fernando RL, Gillet MPT y cols.: Characterisation of the binding of LDL to cultured rat mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 6: 701-708, 1991.
31. Morel DW, Di Corleto PE, Chisholm GM: Endothelial and smooth muscle cells alter LDL in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 4: 357-364, 1984.
32. Wasserman J, Santiago A, Rifici V y cols.: Interactions of LDL with rat mesangial cells. *Kidney Int* 36: 1168-1174, 1989.
33. Bnaa KH, Thelle DS: Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation* 83: 1305-1314, 1991.
34. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S: Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 91: 589-596, 1991.
35. Lee HS, Lee JS, Koh HI y cols.: Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. *Clin Nephrol* 36: 67-75, 1991.
36. Mulec H, Johnson SAA, Björck S: Relationship between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1537-1538, 1990.
37. Reblink AH, Henè RH, Erkelens DW y cols.: Partial remission of nephrotic syndrome in patients on long-term simvastatin. *Lancet* 1: 1045-1046, 1990.
38. Muso E, Yashiro M, Sawanishi K: Effect of LDL-apheresis for steroid-resistant nephrotic syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 7: 693, 1992.
39. Frick MH, Elo O, Haapa K y cols.: The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dislipemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 317: 1237-1245, 1987.
40. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T: Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 26: 670-675, 1995.
41. Hommel E, Andersen P, Gal MA y cols.: Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35: 447-451, 1992.
42. Nielsen S, Schmitz O, Moller N y cols.: Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 36: 1079-1086, 1993.
43. Bazzato G, Fracasso A, Scanferla F: Risk factors in the progression of diabetic nephropathy. Role of hyperlipidemia and its correction. *Nephrol Dial Transplant* 7: 710, 1992.
44. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED y cols.: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38: 604-609, 1995.
45. Bender R: The effect of cholesterol-lowering therapy on the progression of diabetic nephropathy is unproved. *Diabetologia* 39: 368-369, 1996.
46. Lam KSL, Lauder IJ: Response from the authors. *Diabetologia* 39: 369-370, 1996.
47. American Diabetes Association. Diagnosis and treatment of nephropathy in patients with diabetes mellitus (Consensus Statement). *Diabetes Care* 19 (Supl. 1): S103-S106, 1996.
48. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (Position Statement) *Diabetes Care* 17: 509-522, 1994.
49. American Diabetes Association: Detection and management of lipid disorders in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 16 (Supl. 2): 107-112, 1993.