



Riesgo cardiovascular y dislipemia postrasplante renal

C. Guijarro y Z. A. Massu*

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Alcorcón. Madrid. *Hospital Necker. Paris.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte entre los trasplantados renales en el mundo occidental¹⁻³. Recientes datos de nuestro medio confirman la relevancia de la patología vascular en los trasplantados en nuestro país. Los pacientes trasplantados renales muestran con frecuencia elevaciones de los lípidos circulantes que en la población general se asocian con el desarrollo de enfermedad coronaria. No obstante, los pacientes trasplantados presentan así mismo una gran prevalencia de otros factores que pueden contribuir al desarrollo de enfermedad coronaria: hipertensión, diabetes, tabaquismo, cierto grado de «inflamación», cuya contribución específica para el desarrollo de la patología vascular no está bien definido. En el presente artículo se repasarán los datos disponibles que ligán la presencia de las alteraciones lipídicas más comunes en pacientes trasplantados (específicamente hipercolesterolemia) con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, se revisarán las opciones de actuación para atenuar la dislipemia de los pacientes trasplantados y sus posibles consecuencias.

DISLIPEMIA POSTRASPLANTE RENAL

La mayor parte de los trabajos realizados en pacientes trasplantados renales describen la presencia de niveles elevados de colesterol y triglicéridos totales⁴. Asimismo, es común la elevación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la apoproteína característica de las mismas (apo B). Con respecto al colesterol transportado a lipoproteínas de baja densidad (HDL), diversos trabajos han descrito elevaciones, descensos y cifras normales. Otros trabajos han descrito cambios me-

nores en apo A-I, apo A-II, apo C-II, apo C-III y apo E.

Aunque desde el punto de vista fisiopatológico, otras alteraciones sutiles pueden tener un gran interés, carecemos de estudios que demuestren que una acción sobre los mismos conlleva beneficios clínicos en términos de reducción de morbi-mortalidad coronaria. Por tanto concentraré el análisis en los datos elementales de los niveles de colesterol total y subfracciones y triglicéridos totales.

Hace unos años realizamos una evaluación de la evolución a largo plazo de la dislipemia postrasplante en una cohorte de 710 pacientes trasplantados renales². Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. Con respecto al colesterol total, se observan niveles francamente elevados, con una media de 252 mg/dl un año postrasplante (fig. 1). En este momento, un 50% de los pacientes presentaban niveles de colesterol «elevado» (> 240 mg/dl) y hasta un 66% niveles por encima del colesterol «total» deseable (> 200 mg/dl)^{5,6}. Los niveles de colesterol total permanecieron prácticamente inalterados en un seguimiento de hasta 10 años postrasplante (fig. 2). El colesterol LDL presentó unas cifras paralelas al colesterol total. La media al primer año postrasplante fue de 155 mg/dl. Un 66% de los pacientes presentaba niveles de colesterol LDL superiores a 130, que se elevaba hasta un preocupante 85% estableciendo el punto de corte más exigente en 100 mg/dl¹. La situación es más halagüeña en lo referente a colesterol HDL: sólo un 10% presentaban niveles descendidos del mismo (< 35 mg/dl). Finalmente, los triglicéridos fueron el único componente lipídico que experimentó cambios en el seguimiento postrasplante. Partiendo de una mediana entorno a 165 mg/dl en el primer año postrasplante, la cifra se estabilizó alrededor de 137 mg/dl a partir del 3.º año (en posible relación con la estabilización de la pauta decreciente de esteroides). Es de destacar que la hiperlipemia postrasplante se diferencia notablemente de las alteraciones lipídicas presentes en pacientes con insuficiencia renal terminal, en la que predomina un descenso del colesterol HDL, con niveles normales de colesterol total y LDL⁴.

Correspondencia: Dr. C. Guijarro
Servicio de Medicina Interna
Fundación Alcorcón
Avda. Villaviciosa, s/n.
28922 Alcorcón (Madrid)

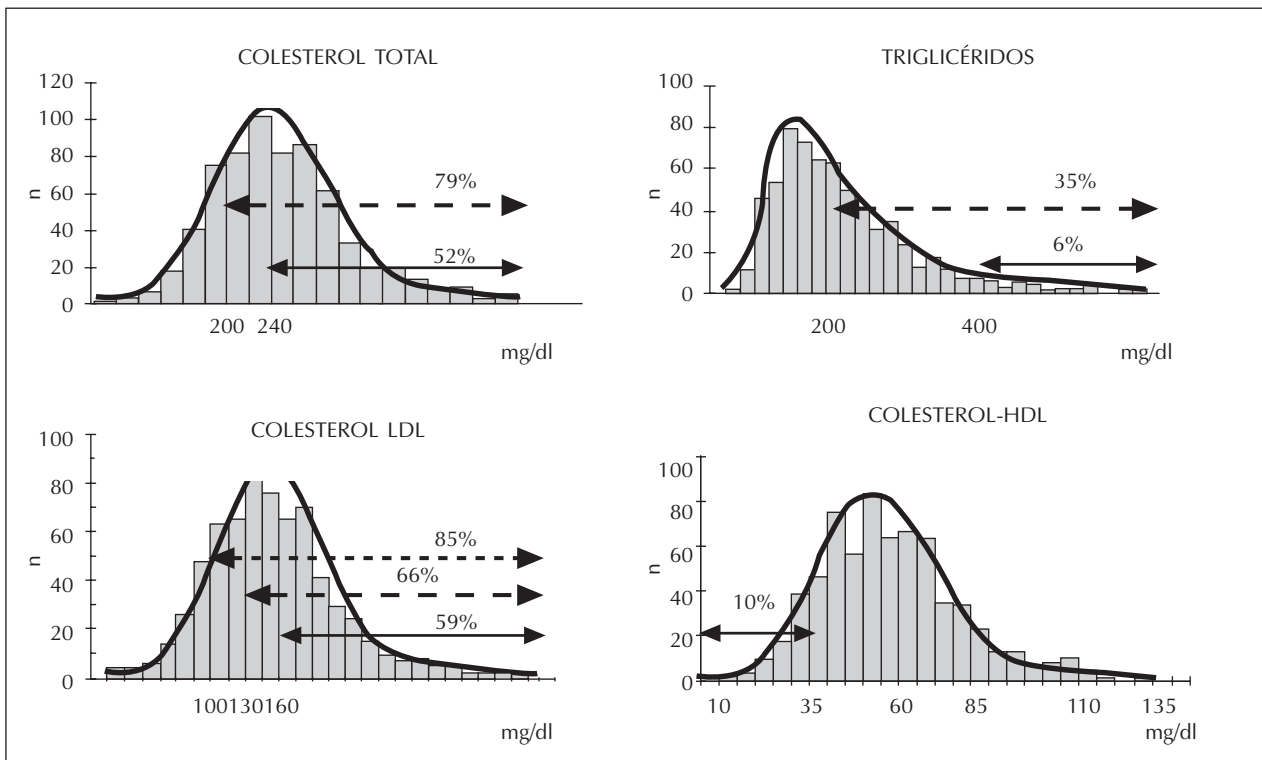


Fig. 1.—Distribución de los niveles de lípidos en una cohorte de 710 pacientes 1 año tras el trasplante renal. Se muestra la proporción de los casos que presentan niveles elevados de los distintos parámetros según el punto de corte elegido (modificado de referencia 2).

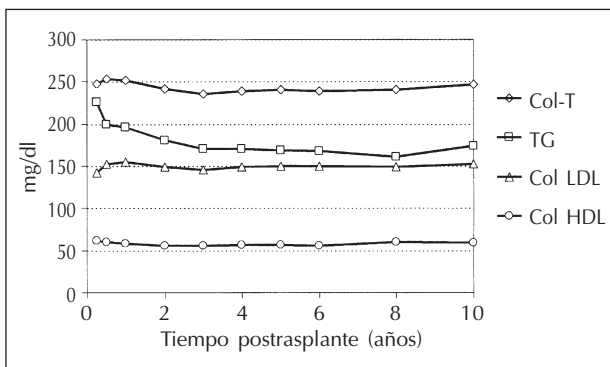


Fig. 2.—Evolución de la hiperlipidemia postrasplante renal. En la gráfica se muestra la estabilidad a largo plazo de los niveles de lípidos en pacientes trasplantados en una cohorte de 710 pacientes [modificado de referencia (2)] Col: colesterol; TG: triglicéridos.

La patogenia de la hiperlipemia postrasplante no es bien conocida, si bien parece obvio que tiene un carácter multifactorial⁴. Entre las posibles causas destacan el diverso grado de recuperación de función renal, proteinuria, la presencia frecuente de sobrepeso, diabetes, terapia inmunosupresora y trata-

miento hipotensor. Entre los factores claramente implicados en la hiperlipidemia es notable el efecto del tratamiento inmunosupresor, especialmente esteroides y ciclosporina, cuya relevancia está evaluada específicamente en otros artículos del presente número. De modo muy simplificado, la introducción de regímenes con reducción e incluso retirada de esteroides presenta claros efectos metabólicos beneficiosos, que deben balancearse con un posible mayor riesgo de episodios de rechazo⁷. La sustitución de ciclosporina por tacrólimus (FK-506) parece asociarse de modo consistente con mejoras en el perfil lipídico sin conducir a un aumento de la incidencia de episodios de rechazo⁸, si bien las repercusiones a largo plazo en el desarrollo de enfermedades ateroesclerosas son desconocidas.

REPERCUSIONES CLÍNICAS DE LA DISLIPEMIA POSTRASPLANTE

La población de pacientes trasplantados presenta una incidencia elevada de enfermedad coronaria y una alta prevalencia de alteraciones lipídicas consideradas claramente aterogénicas en la población general. Sin embargo, los pacientes trasplantados pre-

sentan muchos otros factores de riesgo que hacen difícil definir la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo de enfermedad vascular. Pocos estudios han intentado realizar un análisis multivariante intentando identificar la posible contribución independiente de los factores mencionados. En la cohorte de 710 pacientes trasplantados cuyas alteraciones lipídicas se han descrito en el apartado precedente, la elevación de los triglicéridos y el descenso del colesterol HDL fueron los mejores predictores para el desarrollo de enfermedad cardiovascular postrasplante, de modo independiente a la presencia de enfermedad coronaria previa, hipertensión, edad, sexo, obesidad, proteinuria o episodios de rechazo agudo².

Massy y cols. han evaluado de modo prospectivo durante 6 años los factores asociados con el desarrollo de eventos vasculares en 79 pacientes trasplantados renales, 9 de los cuales presentaron un evento⁹. Mediante regresión logística, los dos únicos parámetros asociados con el desarrollo de eventos vasculares fueron el colesterol elevado y la presencia de diabetes.

Recientemente Kasiske y cols. han ampliado el estudio de la cohorte de 1.500 pacientes trasplantados en su centro, haciendo especial énfasis en el desarrollo de enfermedad coronaria postrasplante¹⁰. Para ello se seleccionaron en el estudio 1.124 pacientes con infarto funcionante de al menos un año de antigüedad y sin antecedentes de enfermedad coronaria pretrasplante ni en el primer año postrasplante. Se realizó una evaluación de la posible contribución de los factores de riesgo incluidos en el estudio de Framingham, tomando como referencia el riesgo cardiovascular de la población del estudio de Framingham y como parámetro de valoración clínica el desarrollo de eventos coronarios (infarto, muerte por enfermedad coronaria o revascularización coronaria) en presencia de injerto renal funcional^{10,11}. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, el alto número de pacientes, el largo seguimiento y la elección de parámetros de valoración finales clínicos «duros» le otorgan una gran solidez a los resultados. Diversos hallazgos de este trabajo merecen especial atención. En primer lugar, el aumento del colesterol total se asoció con un incremento del riesgo coronario si bien con ciertas diferencias al comportamiento en la población general (fig. 3). Mientras en la población de Framingham el aumento del riesgo es prácticamente lineal en los diversos intervalos, en los pacientes trasplantados la presencia de colesterol por encima de 200 mg/dl se asocia con una duplicación del riesgo de enfermedad coronaria con respecto al intervalo de 160-200 mg/dl. Curiosamente, niveles superiores a 240 mg/dl no parecen

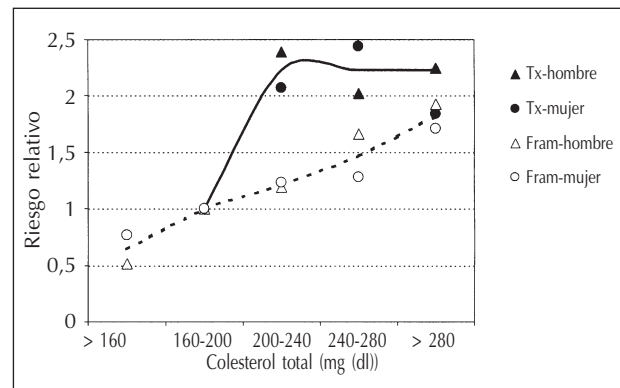


Fig. 3.—Riesgo de desarrollo de eventos coronarios tras el trasplante renal. Efecto del colesterol total. En la figura se muestran las estimaciones de riesgo de desarrollo de eventos coronarios en pacientes trasplantados (Tx) de acuerdo con los intervalos de colesterol del estudio de Framingham, en relación con los de la propia población del estudio de Framingham (Fram). Modificado de referencia 10.

conferir un riesgo adicional, manteniéndose prácticamente estable un riesgo relativo de 2 frente al grupo de riesgo basal. Los resultados obtenidos con colesterol LDL fueron prácticamente superponibles a los del colesterol total.

En el mismo trabajo se analiza la capacidad de la ecuación de riesgo de Framingham para predecir el desarrollo de enfermedad coronaria en trasplantados. El principal hallazgo es que la citada

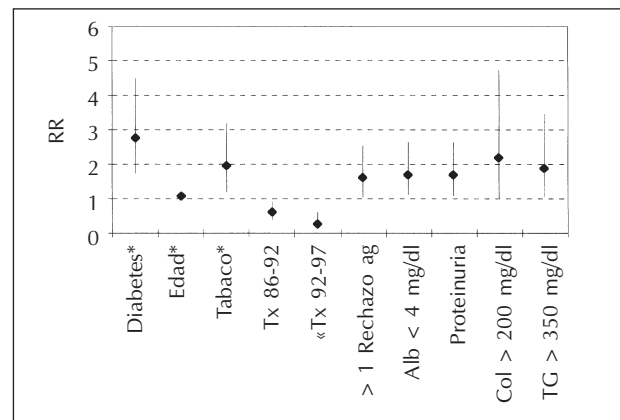


Fig. 4.—Factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes trasplantados. Se muestran los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza en presencia de los factores de riesgo mencionados (en edad por cada año). *Estimación sólo para varones. Tx 86-92 y Tx 92-87 indican diferentes períodos postrasplante (referidos al período anterior a 1986, al que se atribuye riesgo = 1). Modificado de referencia 10.

ecuación infraestima notablemente el riesgo de enfermedad coronaria atribuible a la presencia de diabetes y tabaquismo. Por último, los citados autores realizaron un análisis multivariante (modelo de Cox) para detectar factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad coronaria incluyendo los parámetros de la ecuación de Framingham, así como otros factores específicos de la población trasplantada (fig. 4). Diversos factores de riesgo en la población general se ven confirmados en este trabajo: edad, sexo, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Entre otros factores asociados a mayor riesgo destaca la presencia de rechazos agudos, lo que es plenamente coherente con el valor que se le otorga de modo creciente a la presencia de «inflamación activa» en el desarrollo de la aterosclerosis y los eventos vasculares¹². Es de destacar en este sentido, que nuevas modalidades de inmunosupresión que pretendan mejorar el perfil metabólico no deben desdeñar el riesgo de que nuevos episodios de rechazo (incluso si no amenazan la supervivencia del injerto) pueden conferir un incremento del riesgo vascular del paciente.

Por último, las distintas épocas en las que se ha realizado el trasplante, se asocian con diferente riesgo vascular. En este sentido es esperanzador comprobar que son los pacientes trasplantados más recientemente aquellos con un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, sugiriendo que un mejor control de los factores de riesgo en años recientes se traduce de modo renal en una menor incidencia de enfermedad coronaria.

Diversos trabajos han mostrado una asociación entre la presencia de dislipemia y el desarrollo del denominado rechazo crónico del trasplante^{13,14}. El aumento de los triglicéridos es la anomalía más frecuentemente asociada al desarrollo del rechazo crónico. Es difícil discernir si la hiperlipemia es la causa o la consecuencia de la disfunción del injerto.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA POSTRASPLANTE

No existen estudios de intervención aleatorizados y a largo plazo que evalúen el efecto del tratamiento hipolipemiente en la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados. Por tanto, la decisión terapéutica se basa por un lado en la extrapolación de los indudables beneficios obtenidos en la población general y por otro en los posibles mayores riesgos en la población trasplantada.

En lo relativo al primer aspecto, si bien el desarrollo de la aterosclerosis posttrasplante tiene sus peculiaridades, la hiperlipemia parece contribuir de modo evidente al desarrollo de la misma. Por tanto, parece razonable asumir que el tratamiento de la hiperlipemia puede contribuir a la reducción del riesgo vascular en pacientes trasplantados³. No existe ningún motivo fisiopatológico evidente por el cual el tratamiento hipolipemiente no haya de ser beneficioso en la población de pacientes trasplantados. Incluso en el caso de que el beneficio relativo del tratamiento fuera inferior al obtenido en la población general, la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados puede conducir a un mayor beneficio en términos absolutos. En otras palabras, el número de pacientes que sería necesario tratar para evitar un evento vascular puede ser inferior que en la población general.

La presencia de otros factores de riesgo vascular concurrentes no debe conducir a una actitud nihilista respecto al tratamiento hipolipemiente. Antes al contrario, es aconsejable una actitud comprensiva que aborde todos los factores de riesgo vascular. Por tanto, han de tener la prioridad adecuada, una dieta adecuada, el control del sobrepeso, tabaquismo, hipertensión y el fomento del ejercicio físico regular. En segundo lugar, es razonable la búsqueda de opciones de tratamiento inmunosupresor con un perfil metabólico más favorable que no se asocien con un incremento significativo del número de rechazos agudos.

Finalmente, queda la opción del empleo de fármacos hipolipemiantes. La mayor parte de los estudios con medicación hipolipemiente han sido de

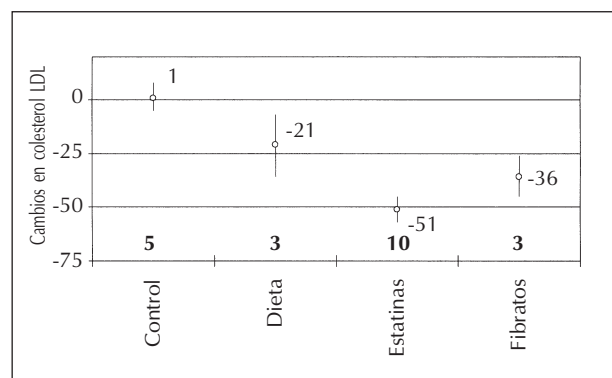


Fig. 5.—Efecto hipolipemiente de diversos tratamientos en trasplantados renales. Se muestra la estimación del efecto reductor del colesterol LDL en mg/dl a partir del meta-análisis de Massy y Kasiske¹⁵. Los números al pie de la figura indican el número de estudios por cada opción terapéutica incluidos en el meta-análisis.

corta duración, con pocos pacientes, no controlados y con un único fármaco. La eficacia relativa de las distintas familias opciones terapéuticas ha sido evaluada en un meta-análisis¹⁵. Los resultados relativos al efecto del tratamiento sobre el colesterol LDL se resumen en la figura 5. Si bien la dieta puede mejorar la dislipemia posttrasplante, sus efectos son modestos y generalmente insuficientes. Entre los fármacos hipolipemiantes, el probucol y el ácido nicotínico han sido usados en muy pocos estudios para poder recomendar su uso. Las resinas han sido estudiadas en un mayor número de casos, pero la alta frecuencia de intolerancia digestiva y la posible interferencia con la absorción de inmunosupresores ha limitado su empleo. Con el uso de los fibratos se han descrito elevaciones en los niveles de creatinina en pacientes tratados con ciclosporina, cuya repercusión clínica a largo plazo no ha sido evaluada suficientemente. Por último, las estatinas son el grupo de fármacos con mayor eficacia en la corrección de la principal anomalía en el posttrasplante (el aumento del colesterol LDL). En los primeros años de su uso, se describieron una serie de casos de rabdomiólisis que causaron cierta

alarma. No obstante, el uso de estatinas a dosis reducidas parece asociarse con un riesgo bajo de rabdomiólisis si no se asocian a otros fármacos potencialmente causantes de miopatía. La abundancia de estudios de intervención en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria en la población general apoya así mismo su uso como primera elección¹⁶⁻²⁰.

Las estatinas pueden tener otros efectos potencialmente beneficiosos en la población trasplantada. Los estudios más llamativos a este respecto han sido llevados a cabo en trasplantados cardíacos. Dos estudios aleatorizados controlados han demostrado una mayor supervivencia en pacientes tratados con ciclosporina y asignados a pravastatina o simvastatina frente a placebo, fundamentalmente a expensas de una reducción de los episodios de rechazo agudo graves^{21,22}. Un estudio piloto con pravastatina en trasplantados renales apunta en la misma dirección: menor número de rechazos agudos, si bien sin las implicaciones respecto a la mortalidad propias del rechazo cardíaco²³. Los mecanismos por los que las estatinas pueden ayudar a controlar el número y la severidad de los rechazos agudos no están dilucidados. Se ha descrito una reducción en la citotoksi-

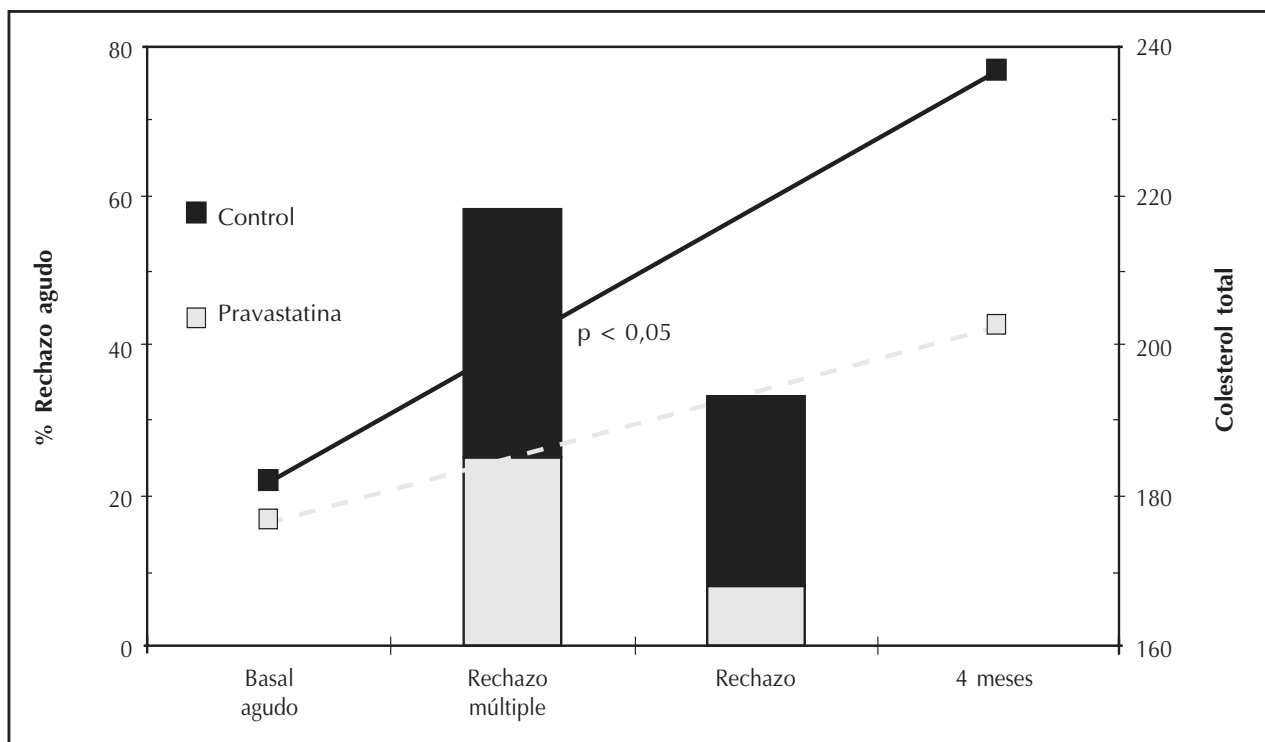


Fig. 6.—Efecto del tratamiento con pravastatina en los niveles de colesterol total y la presencia de rechazo agudo en los primeros 4 meses posttrasplante renal. Modificado de referencia 23.

cidad natural (natural killer) en el grupo de pacientes tratados con pravastatina. Dado que la ciclosporina circula asociada a lipoproteínas, es posible que en ausencia de cambios en los niveles de ciclosporina en sangre total, la reducción de las lipoproteínas favorezca mayores niveles de ciclosporinas libres con el consiguiente aumento de la acción inmunosupresora. Alternativamente, las estatinas podrían tener una acción celular directa independiente o adicional al efecto hipolipemiante. A este respecto conviene recordar que las estatinas inhiben la síntesis de muchos otros compuestos derivados del ácido mevalónico y que al menos *in vitro* pueden atenuar la respuesta inflamatoria posiblemente a través de la inhibición de la activación del factor de transcripción NF-kappa B y la síntesis de diversos mediadores de la inflamación^{24,25}. Por último, es posible que las estatinas contribuyan a la atenuación de la progresión de la insuficiencia renal. Un meta-análisis reciente sugiere que el tratamiento hipolipemiante puede contribuir a atenuar el deterioro progresivo del filtrado glomerular y de la proteinuria en diversas nefropatías²⁶.

Con respecto al grado de control de la hiperlipemia recomendable en la población trasplantada, la Task Force de la National Kidney Foundation de los Estados Unidos ha emitido recientemente unas recomendaciones ambiciosas, centradas en conseguir como objetivo primario niveles de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dl en pacientes con nefropatía, equivalentes a los objetivos de prevención secundaria en la población general^{1,5,6}. Si bien este objetivo es claramente deseable, no es tan fácil definir hasta dónde escalar el tratamiento hipolipemiante para conseguirlo. Parece razonable intentar alcanzar el objetivo mencionado con medidas generales, adecuación del tratamiento inmunosupresor y en caso necesario dosis bajas de estatinas. Es más cuestionable si se deben emplear dosis altas de estatinas o terapia combinada, cuyo balance riesgo/beneficio no ha sido adecuadamente evaluado.

En resumen, existe una alta incidencia de enfermedad coronaria y vascular en general en la población de trasplantados renales que se asocia epidemiológicamente con la presencia de hiperlipemia. Por tanto, el tratamiento hipolipemiante parece razonablemente justificado en pacientes con múltiples factores de riesgo vascular (presentes en una gran proporción de los trasplantados) y muy especialmente en casos con enfermedad coronaria preexistente. Una estrategia adecuada debe incluir recomendaciones dietéticas, el fomento del abandono del tabaco, la realización de ejercicio físico regular. En un segundo lugar se deben investigar y favorecer nuevos esquemas de inmunosupresión

asociados con menores efectos metabólicos sin que conlleven un incremento significativo del rechazo del injerto. Finalmente pueden emplearse dosis bajas de estatinas con una razonable seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL y cols.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32 (5): 853-906, 1998.
2. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
3. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 20 (2): 176-187, 2000.
4. Massy ZA, Kasiske BL: Post-transplant hyperlipidemia: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol* 7: 971-977, 1996.
5. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
6. Control de la colesterolemia en España, 2000: Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 12 (3): 125-152, 2000.
7. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (10): 1910-1917, 2000.
8. McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, Mulloy L, Rohr MS, Adams PA y cols: Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 65 (1): 87-92, 1998.
9. Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, Millet P, Helenon O, Chadeaux VB y cols.: *Nephrol Dial Transplant* 13 (70): 1792-1798, 1998.
10. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11 (9): 1735-1743, 2000.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel WB: *Circulation* 97 (18): 1837-1847, 1998.
12. Ross R: Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 (2): 115-126, 1999.
13. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 48 (Supl. 52): S56-S59, 1995.
14. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49: 518-524, 1996.
15. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 48: 188-198, 1995.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994.
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW y cols.: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 (2): 1301-1307, 1995.

C. GUIJARRO

18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335 (14): 1001-1009, 1996.
19. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA y cols.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279 (20): 1615-1622, 1998.
20. 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. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339 (19): 1349-1357, 1998.
21. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM y cols.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333: 621-627, 1995.
22. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G y cols.: *Circulation* 96 (5): 1398-1402, 1997.
23. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M y cols.: The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation -a pilot study. *Transplantation* 61 (10): 1469-1474, 1996.
24. Guijarro C, Egido J: Modulation of the mevalonate pathway: potential mechanisms of vascular protection independent of cholesterol reduction. *Cardiovascular Risk Factors* 7 (1): 29-33, 1997.
25. Guijarro C, Kim Y, Schoonover CM, Massy ZA, O'Donnell MP, Kasiske BL y cols.: Lovastatin inhibits lypopolysaccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 11 (6): 990-996, 1996.
26. Fried L, Orchard T, Kasiske BL for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* (in press).