

Deterioro de la función renal inducido por fibratos

N. Polanco, E. Hernández, E. González, E. Gutiérrez Martínez, I. Bello, V. Gutiérrez-Millet, F. García, E. Morales, M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Nefrología 2009;29(3):208-213.

RESUMEN

Introducción: Los fibratos representan uno de los grupos de fármacos indicados para el tratamiento de la hiperlipidemia. Uno de sus efectos secundarios, aún poco conocido, es el deterioro agudo de la función renal. En los últimos 26 meses hemos objetivado en nuestra consulta externa de Nefrología un total de 13 pacientes con deterioro de la función renal asociado al uso de fibratos. **Material y métodos:** El objetivo de nuestro estudio es evaluar nuestra experiencia en el incremento de Creatinina sérica (Cr_s) inducido por fibratos. Se trata de una revisión retrospectiva de una serie de casos. **Resultados:** De los 13 pacientes (8 hombres/5 mujeres) con edad media de 65,5 ± 12,2 años, diez fueron tratados con fenofibrato, uno con bezafibrato y dos con gemfibrozilo. Seis pacientes partían de una función renal normal y los otros siete presentaban una Insuficiencia Renal Crónica (IRC) leve-moderada previamente al inicio del tratamiento. El incremento de creatinina con respecto a la basal expresado en porcentaje fue superior al 74%. En nueve de los pacientes el deterioro de función renal fue completamente reversible (grupo 1), mientras que en cuatro de ellos la recuperación fue parcial (grupo 2). La media de creatinina antes de recibir tratamiento con fibratos fue de 1,33 ± 0,36 mg/dl (aclaramiento de creatinina 63,2 ± 26,6 ml/min) y la media de la creatinina máxima durante el tratamiento fue de 2,22 ± 0,49 mg/dl (aclaramiento de creatinina 33,4 ± 8,1 ml/min). El tiempo medio de evolución hasta objetivarse el incremento de creatinina fue de 6,7 ± 5,8 meses y la recuperación de la función renal ocurrió a los 3,8 ± 3,5 meses de la suspensión del tratamiento con fibratos. En los pacientes del grupo 2 se objetivó un mayor incremento de Cr_s y un tiempo de tratamiento con fibratos más prolongado. En los pacientes en los que se obtuvieron niveles de CPK, éstos fueron normales. En dos de nuestros pacientes se realizaron biopsias renales sin objetivarse alteraciones significativas. **Conclusiones:** El tratamiento con fibratos puede inducir un deterioro de función renal. En el 30% de los casos de nuestra serie, el aumento de creatinina sólo fue parcialmente reversible tras la suspensión del fibrato. En todos los pacientes que se inició tratamiento con fibratos se debe monitorizar la función renal con especial atención en aquellos pacientes con cierto grado de insuficiencia renal previa.

Palabras clave: Fibratos. Fracaso renal agudo.

Correspondencia: Natalia Polanco Fernández
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
nipolanco@yahoo.es

ABSTRACT

Introduction: Fibrates represent one of the medications used to treat patients with hyperlipemia. Deterioration in renal function is not a very known adverse effect of fibric acid derivatives. In the last 26 months we have detected thirteen patients with acute renal failure associated to fibrates in our outpatients' clinic. **Subjects and methods:** The aim of our study is to analyze our experience in deterioration in renal function associated to fibrates use. This is a retrospective charts review. **Results:** From the thirteen patients (8 males/5 females) with mean age of 65.5 ± 12.2 years, ten received Fenofibrate (FN), one Bezafibrate (BZ) and two Gemfibrozil (GF). Six cases had previously normal renal function and the seven remaining had mild chronic renal failure (CRF). The increase of serum Creatinine (Cr_s) value was higher than 74%. Acute renal failure was reversible in 9 patients (group 1), but the other 4 did not recover their previous renal function (group 2). The average of Cr_s before fibrate treatment was 1.33 ± 0.36 mg/dl (Creatinine clearance 63.2 ± 26.6 ml/min) and the highest average of Cr_s during the treatment was 2.22 ± 0.49 mg/d (Creatinine clearance 37.3 ± 11.9 ml/min). The average time until acute renal failure diagnosis was 6.7 ± 5.8 months and the recovery of renal function was delayed an average of 3.8 ± 3.5 months after fibrates withdrawn. Group 2 patients had a higher Cr_s and longer time with fibrates than group 1 patients. CPK values were normal in all cases. In two patients renal biopsy was performed and no significant lesions were detected. **Conclusion:** The fibrate treatment can induce an acute renal failure. Four patients (30.8%) did not recover their basal renal function. When fibrate treatment begins a renal function should be monitored specially in patients with CRF.

Key words: Fibrates. Acute renal failure.

INTRODUCCIÓN

La dislipemia es una alteración frecuente tanto en la población general como en pacientes con IRC.¹ En su tratamiento,

están implicadas numerosas estrategias y fármacos hipolipemiantes, entre los que se encuentran los derivados del ácido fibríco. Los fibratos están especialmente indicados para aquellos pacientes con hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-colesterol, independientemente de la presencia de IRC.^{2,3} Los efectos secundarios más frecuentemente descritos en relación con la toma de fibratos son los gastrointestinales y musculares.⁴ Sin embargo, diferentes trabajos han reflejado un incremento de Crs secundario al uso de estos fármacos, lo que cuestionaría la indicación de los fibratos en pacientes con alteración de la función renal.⁵⁻¹⁰ El mecanismo por el que se produce este fenómeno, hasta el momento, es desconocido. Se han propuesto distintas hipótesis con diferentes argumentos, pero ninguna de ellas completamente demostrada.

En nuestro Servicio se diagnosticó hace más de dos años el primer paciente con incremento de Crs secundario al uso de fibratos. Desde entonces, se han identificado otros doce pacientes. El objetivo de este trabajo es el análisis de estos casos y una revisión de la literatura sobre la fisiopatología de este fenómeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde marzo de 2006 hasta mayo de 2008 se identificaron en la consulta de Nefrología trece pacientes con elevación en los niveles de Crs tras el inicio de tratamiento con uno de los tres fibratos comercializados en España (fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo). El diagnóstico de incremento de Crs en relación con el tratamiento con fibratos se realizó en los pacientes que cumplían los siguientes criterios: 1) incremento de creatinina de al menos un 20% respecto a la basal; 2) relación temporal del incremento de creatinina con el tratamiento con fibratos; 3) no existencia de otros fármacos nefrotóxicos concomitantes; 4) haber descartado razonablemente otras causas de deterioro de función renal; y 5) mejoría de la Crs al sus-

pendar el fármaco. Los pacientes que cumplieron estos criterios son los sujetos de esta revisión retrospectiva.

Se recogieron datos clínicos de todos los pacientes, incluyendo edad, sexo, antecedentes médicos, presencia de IRC (definida como: Crs >1,2 mg/dl y/o valores de MDRD <60 ml/min) y causa de la misma. Asimismo, se incluyó el tipo de fibrato y el uso de fármacos concomitantes si existían, con especial atención a aquellos potencialmente nefrotóxicos. Los datos analíticos recogidos fueron la Crs, estimación del filtrado glomerular mediante MDRD, proteinuria, triglicéridos, colesterol y CPK siempre que se obtuvo (76,9% de los pacientes). Se analizaron las variables del total de los casos recogidos y, posteriormente, se dividieron los pacientes en dos grupos comparativos: grupo 1: pacientes que recuperaron completamente su creatinina basal (casos 1-9); y grupo 2: pacientes con recuperación parcial de la función renal (casos 10-13).

Los valores numéricos se expresan como la media \pm desviación estándar y las comparaciones se realizaron mediante tests no paramétricos para muestras pareadas y no pareadas. Se consideró como significativo valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los trece pacientes (ocho hombres y cinco mujeres) tenían una edad media de $65,5 \pm 12,2$ años. La presencia de IRC previa al inicio de tratamiento con fibratos se objetivó en siete de los pacientes (53,8%). Ninguno de nuestros pacientes era portador de trasplante renal. Las características clínicas, incluidas las causas de IRC, se muestran en la tabla 1.

Los tipos de fibratos recibidos por nuestros pacientes incluyeron fenofibrato (once pacientes), gemfibrozilo (dos pacientes, uno de los cuales estuvo previamente en tratamiento con fenofibrato) y bezafibrato (un paciente). Respecto a los tratamientos concomitantes, nueve de nuestros pacientes estaban en tratamiento con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (IECA y/o ARA II), pero todos ellos recibían estos tratamientos de forma estable previamente al deterioro de función renal, excepto uno de los pacientes en que el tratamiento se inició posteriormente. En ninguno de los casos se suspendieron estos fármacos. Sólo dos pacientes recibieron tratamiento combinado con estatinas sin objetivarse niveles altos de CPK en ninguno de ellos.

La Crs previa al tratamiento con fibratos fue de $1,33 \pm 0,36$ mg/dl, y el MDRD, $63,2 \pm 26,6$ ml/min, en comparación con la creatinina máxima durante el tratamiento que fue de $2,22 \pm 0,49$ mg/dl, y el MDRD que disminuyó hasta $33,4 \pm 8,1$ ml/min ($p < 0,05$). Tras la suspensión del fibrato, la Crs descendió a $1,45 \pm 0,38$ mg/dl, y el MDRD se incrementó a $58,8 \pm 16,6$ ml/min ($p < 0,05$ respecto a la Crs máxima y sin diferencia significativa con la Crs inicial) (figura 1).

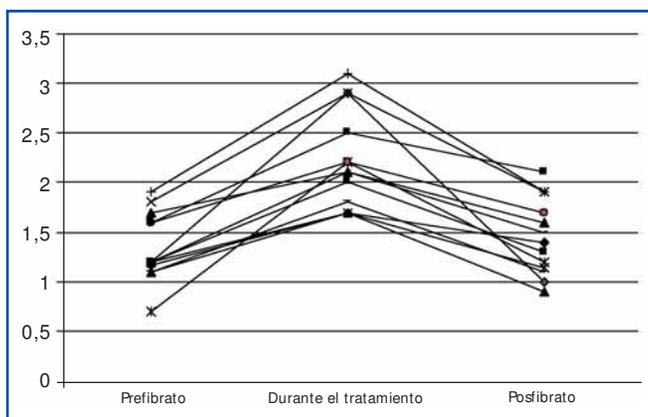


Figura 1. Evolución de la creatinina sérica de los 13 pacientes previo, durante y tras suspender el tratamiento con fibratos.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes. Grupo 1: recuperación completa de la función renal. Grupo 2: recuperación parcial de la función renal

Pacientes	Grupo 1									Grupo 2			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Edad/Sexo	60/M	60/H	62/H	67/M	69/M	72/H	73/H	77/H	82/M	42/H	44/H	72/M	77/H
HTA	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
DM	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO
IRC previa	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ
Causa IRC	ND/NAE			NC	NC	NC			NAE/ND	PQ/ND NAE			
Creat. pretratamiento	1,1	1,8	1,1	1,6	1,9	1,2	1,7	1,18	1,2	0,66	1,15	1,6	1,25
MDRD pretratamiento	72,3	41,1	72,1	46,1	37,5	63,3	42,2	61	57,9	140,7	72	45,4	58,9
Creat. máxima	1,8	2,9	1,7	2,27	3,1	2,9	2,1	2	1,7	2,2	1,67	2,46	2,05
Máximo descenso MDRD	41	23,7	43,6	30,7	21,3	22,9	33,1	34,6	38,8	35,1	47,7	27,6	33,7
Creat. postratamiento	1,13	1,9	0,9	1,69	1,93	1	1,6	1,2	1,14	1,2	1,42	2,12	1,47
MDRD postratamiento	70,3	39,6	90	42,9	36,9	78	45,3	58,4	61,5	70,6	57,6	32,8	45
Fibrato	FN	FN	FN	GF	FN	FN	FN	FN	FN	FN	GF/FN	FN	BZ

DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión Arterial; NC: No Conocida; ND: Nefropatía Diabética; NAE: Nefroangiosclerosis; PQ: Poliquistosis; FN: Fenofibrato; GF: Gemfibrozilo; BZ: Bezafibrato.

El porcentaje de incremento medio de la creatinina sérica fue de $74,6 \pm 55,8\%$. Ninguno de los pacientes precisó tratamiento renal sustitutivo. Uno de nuestros pacientes presentó dos episodios de incremento de Crs en relación con los dos periodos a lo largo de su seguimiento en el que se le pautaron fibratos, tal y como lo refleja la figura 2.

El tiempo medio de evolución hasta objetivarse el incremento de creatinina fue de $6,7 \pm 5,8$ meses, mientras que la recuperación de la función renal ocurrió a los $3,8 \pm 3,5$ meses de la suspensión del tratamiento con fibratos.

Cuatro de nuestros pacientes (30,8%) no tuvieron una recuperación completa de su función renal previa (grupo 2: casos 10-13) y dos de ellos no presentaban IRC previa al inicio de tratamiento con fibratos. El porcentaje de incremento de Crs de estos cuatro pacientes fue de $104,4 \pm 87,9\%$ en comparación con un incremento del $60,6 \pm 35,8\%$ en los pacientes que sí recuperaron su función renal *ad integrum* (grupo 1: casos 1-9). El período de tiempo durante el que los pacientes estuvieron en tratamiento con fibratos fue de $19,8 \pm 15,5$ meses. Comparando ambos grupos, los pacientes del grupo 1 estuvieron en tratamiento una media de $18,4 \pm 19,8$ meses en comparación con los $22,3 \pm 3,1$ meses que estuvieron los casos del grupo 2 (tabla 2).

Respecto a la proteinuria, no existieron diferencias entre su cuantía previamente y durante el período de tratamiento con fibratos. La media de proteinuria previa al inicio del tratamiento fue de $0,89 \pm 1,4$ g/día, y durante el tratamiento con fibratos, $0,84 \pm 1,1$ g/día. En los pacientes en los que se obtuvieron los niveles de CPK, éstos fueron normales.

En dos de nuestros pacientes se realizó una biopsia renal, sin objetivarse en ninguno de los casos alteraciones que justificaran el incremento de Crs.

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el deterioro de función renal inducido por el tratamiento con fibratos. Nuestra muestra es la segunda más numerosa de las publicadas hasta el momento. En este sentido, es destacable que nuestros trece pacientes han sido diagnosticados en sólo 26 meses, lo que de forma indirecta implica una alta incidencia de este fenómeno y acentúa su importancia.

El incremento de creatinina que experimentaron nuestros pacientes, aunque se relacionó principalmente con el fenofibrato, también se observó en pacientes tratados con bezafibrato y gemfibrozilo. Estos hallazgos no apoyan la teoría de Broeders et al., que señalaban el gemfibrozilo como el único fibrato que no alteraba la función renal.⁶ A pesar de ello, el porcentaje de incremento de creatinina fue mayor en el grupo de los tratados con fenofibrato respecto al de gemfibrozilo ($82,1 \pm 65,2\%$ versus $38,7 \pm 4,1\%$), aunque la diferencia no fue significativa. Además, en uno de nuestros casos el paciente también realizó tratamiento con fenofibrato. Ambos datos podrían indicar un menor efecto deletéreo del gemfibrozilo. La hipótesis que se ha establecido para justificar este hecho es el menor efecto estimulador del gemfibrozilo sobre los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α), el cual se encarga de inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.¹¹

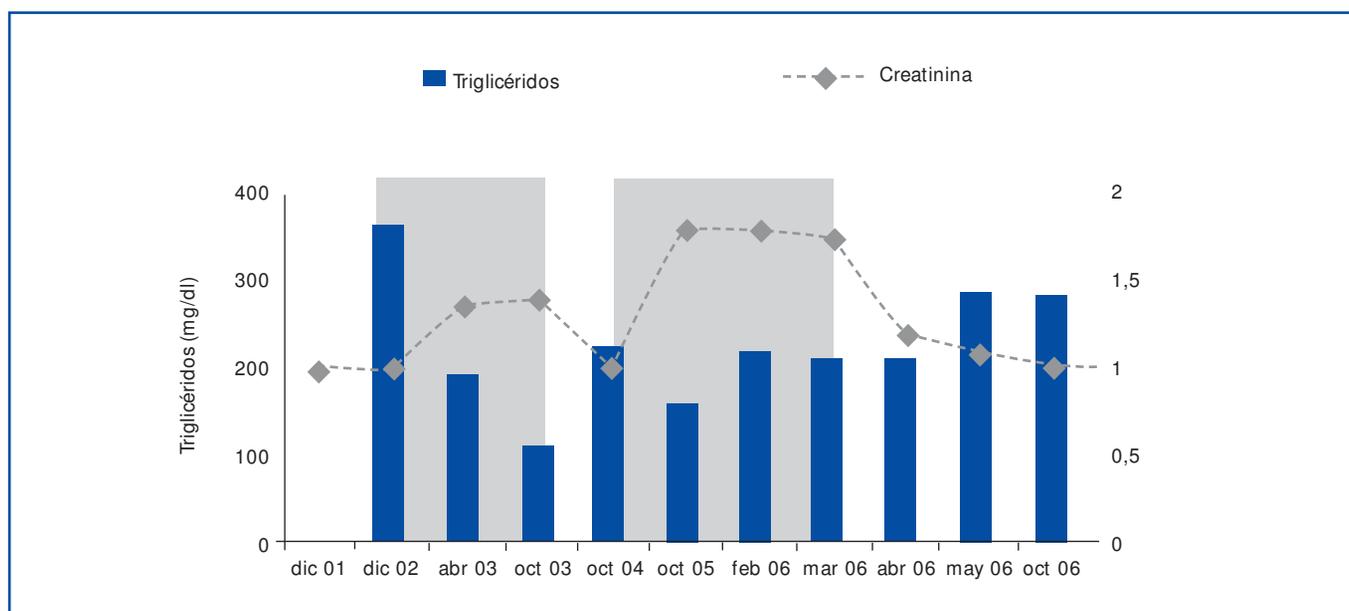


Figura 2. Evolución en uno de nuestros pacientes de los niveles de creatinina y triglicéridos a lo largo del seguimiento desde el inicio del tratamiento con fenofibrato. El área sombreada muestra los dos periodos durante los que el paciente estuvo en tratamiento con fibratos.

Nuestros pacientes presentaron un incremento medio en los niveles de Crs del $74,6 \pm 55,8\%$ y una disminución del MDRD secundario al tratamiento con fibratos. Estos resultados son superponibles a los que han descrito otros autores, aunque el porcentaje de incremento es mayor en nuestro grupo de pacientes respecto a los trabajos revisados, lo cual podría estar en relación con un mayor tiempo de mantenimiento del fármaco.⁵⁻¹⁰ En nuestra serie no se determinaron niveles de urea o cistatina C, pero cuando otros autores los han realizado se observa un incremento en ambos en correlación con la Crs.^{6,7,9,10} Estos resultados sugieren que existe una disminución del filtrado glomerular secundario al tratamiento con fibratos. Sin embargo, en los trabajos de Hotteart et al. y Ansquer et al.^{10,12} en los que se analizó el flujo y el filtrado glomerular por medio de los aclaramientos de Paraaminohipurato (PAH) y de inulina en pacientes en tratamiento con fibratos, no se objetivaron cambios significativos. Una posible explicación a este hecho podría ser el corto período de tiempo que se mantuvo el tratamiento en ambos trabajos (dos y seis semanas).

Al igual que en otros estudios, nuestra serie está formada tanto por pacientes con función renal previa normal como por pacientes con diferentes grados de IRC.^{6,7} No se han realizado estudios en población general ni en pacientes con IRC previa para establecer la incidencia de este fenómeno. En un grupo de estudio más vulnerable como son los trasplantados renales, se ha descrito una incidencia del 60% de incremento de Crs en trasplantados tratados con fibratos.⁶ Este hecho es de gran relevancia, ya que es precisamente en los pacientes con trasplante renal en los que se han objetivado incrementos de Crs no reversibles tras la suspensión del fármaco. En nuestra experiencia, el 30,8% de los pacientes no tuvo una recuperación completa de su función renal previa. Ninguno de nuestros pacientes era trasplantado renal y el 50% de los que no recuperaron la creatinina *ad integrum* partía de función renal normal. Dos de los factores que pudieron participar en este daño irreversible fueron el porcentaje de incremento de Crs ($104,4 \pm 87,9\%$ en los casos 10-13 en comparación con el $60,6 \pm 35,8\%$ en los pacientes que sí recuperaron su función renal *ad integrum*) y

Tabla 2. Comparativa entre los grupos según exista recuperación completa (grupo 1) o parcial (grupo 2) de la función renal

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad	68,8 ± 7,7	58,3 ± 18,3	0,5
Crs inicial	1,41 ± 0,33	1,15 ± 0,38	0,33
Crs máxima	2,28 ± 0,55	2,1 ± 0,33	0,71
Crs postratamiento	1,40 ± 0,39	1,55 ± 0,4	0,5
% incremento Crs	60,6 ± 35,8	104,4 ± 87,9	0,41
Tiempo tratamiento fibratos	18,4 ± 19,8	22,3 ± 3,1	0,31

el tiempo de tratamiento con fibratos, que también fue mayor en el grupo de pacientes que tuvieron una recuperación parcial ($22,3 \pm 3,1$ meses) respecto a los que tuvieron un incremento de creatinina completamente reversible ($18,4 \pm 19,8$ meses), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos hallazgos no se han reflejado en las series anteriormente publicadas, aunque al analizar los datos de los pacientes del estudio de Broeders et al. encontramos que presentaban una tendencia similar a la nuestra. Esto sugiere que los pacientes con mayor incremento de la Crs tienen menor probabilidad de recuperación completa de la función renal.

El mecanismo implicado en este aparente deterioro de función renal secundario al tratamiento con fibratos aún no se ha esclarecido. Existen múltiples teorías que tratan de explicarlo, pero ninguna totalmente demostrada.

La hipótesis más aceptada está basada en los cambios hemodinámicos que pueden producir los fibratos. Los derivados del ácido fibríco son unos conocidos estimuladores de los PPAR- α , los cuales pueden provocar disminución del flujo plasmático renal.¹²⁻¹⁴ Este dato apoya la teoría del incremento de creatinina secundario a factores hemodinámicos. Sin embargo, cuando se ha estudiado el flujo plasmático renal a través del aclaramiento de PAH,^{10,11} no se han objetivado cambios estadísticamente significativos que apoyen esta teoría. En el trabajo de Ansquer et al. en el que se estudia el efecto del tratamiento con fenofibrato durante seis semanas en pacientes con función renal previa normal, se observa una disminución del aclaramiento de PAH en el grupo de tratados, aunque éste no llegue a ser significativo ($p = 0,05$).¹⁵ Sin embargo, este hallazgo puede representar una disminución real del flujo plasmático que no alcance la significancia estadística por el escaso número de pacientes y el corto período de tiempo analizado.

Otra hipótesis, expuesta por Hottelart et al., es el incremento de creatinina sérica secundario al aumento en la producción endógena de creatinina.¹⁰ En este sentido, existen varios trabajos publicados en la literatura en los que se objetivan aumentos de la Crs sin alteración en el aclaramiento de la misma.^{10,11,16,17} Basándose en esta disociación, los autores concluyen que debe existir un incremento en la producción endógena de creatinina presumiblemente de origen muscular, dada la conocida toxicidad muscular de este grupo de fármacos. Sin embargo, esta teoría no explicaría el incremento de urea o cistatina C que se ha observado en numerosos trabajos.

En cierta forma relacionada con lo anterior, estaría la suposición de la rabdomiólisis como causa del incremento de creatinina. Son múltiples los trabajos publicados de episodios de rabdomiólisis secundarios al tratamiento, bien con fibratos solos, bien asociados a estatinas.¹⁸⁻²⁰ En la mayoría de nuestros pacientes (76,9%) se analizaron los niveles de

CPK, estando siempre dentro del rango de la normalidad, y en los pacientes que se realizó biopsia renal no se objetivó presencia de mioglobina en los túbulos.

Existe una cuarta hipótesis defendida en el trabajo de Ángeles et al. en el que se analizan los hallazgos histopatológicos encontrados en las biopsias de tres pacientes trasplantados que sufrieron un incremento reversible de creatinina tras el tratamiento con fenofibrato.⁹ Las biopsias renales mostraban datos de daño tubular de origen tóxico representados por cambios degenerativos del citoplasma de las células del túbulo proximal con presencia de prominentes gránulos hialinos. Estos hallazgos no concuerdan con los encontrados en las biopsias de los dos pacientes de nuestra serie, en los que no se observaron lesiones patológicas.

Por último, en pacientes trasplantados en tratamiento con anticalcineurínicos, varios autores han defendido el efecto deletéreo de la combinación de este grupo de inmunosupresores con los fibratos. En diferentes trabajos se ha observado un incremento en los niveles de ciclosporina, lo cual puede provocar cierto componente de nefrotoxicidad.²¹ Por otro lado, también se ha postulado un posible papel potenciador de los fibratos en la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos sin alterar sus niveles séricos. Este hecho, sea cual sea el mecanismo, podría explicar la alta incidencia de incremento de creatinina secundario a fibratos descrita en los pacientes trasplantados.

En nuestra opinión, y basados en nuestra experiencia, el incremento de Crs inducido por fibratos podría ser secundario a factores hemodinámicos. Este deterioro es potencialmente reversible, aunque en los pacientes en los que el tratamiento con fibratos se prolongue demasiado tiempo puede provocar-se un daño renal definitivo.

En resumen, el tratamiento con fibratos puede inducir un incremento de Crs y deterioro de la función renal. Este aspecto es especialmente importante en pacientes con IRC, ya que si en su seguimiento sufren un deterioro de función renal se debe considerar la posibilidad de aumento de la creatinina asociado a fibratos frente a la progresión de su patología de base. La fisiopatología de este fenómeno aún no se conoce, pero adquiere mayor relevancia, ya que en más del 30% de los casos de nuestra serie el aumento de creatinina no fue completamente reversible. En todos los pacientes que se inicie tratamiento con fibratos se debe monitorizar la función renal, con especial atención en aquellos pacientes con cierto grado de insuficiencia renal previa y, en caso de objetivarse un incremento de Crs, suspender el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attman PO, Alaupovic P, Tavella M, Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density

- classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:63-9.
2. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-62.
 3. Fernández Vega F. Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004;24(S6):113.
 4. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987;83(S5B):26-36.
 5. Cumming A. Acute renal failure and interstitial nephritis after clofibrate treatment. *British Medical J* 1980;281:1529.
 6. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-9.
 7. Lipscombe J, Lewis GF, Cattran D, Bargman JM. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrology* 2001;55:39-44.
 8. Gajdos M, Dzúrik R. Fibrates and renal function. *Clin Nephrology* 2003;60:65.
 9. Ángeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. *Am J Kidney Dis* 2004;44:543-50.
 10. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-41.
 11. Krey G, Braissant O, L'Horsset F. Fatty acids, eicosanoids and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferators by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol* 1999;11:779-91.
 12. Ansquer JC, Dalton RN, Caussè E, Crimet D, Le Malicot K, Foucher C. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis* 2008;51:904-13.
 13. Alonso-Galicia M, Frohlich B, Roman RJ. Induction of P450A activity improves pressure-natriuresis in Dahl S rats. *Hypertension* 1998;31:232-6.
 14. Wilson MW, Lay LT, Chow CK, Tai H, Robertson LW, Glauert HP. Altered hepatic eicosanoid concentrations in rats treated with the peroxisome proliferators ciprofibrate and perfluorodecanoic acid. *Arch Toxicol* 1995;69:491-7.
 15. Chu X-Y, Bleasby K, Yabut J, et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4c1 and multidrug resistance p-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:673-83.
 16. Levin A, Duncan L, Djurdjev O, Shapiro RJ, Frolich J, Belanger A, et al. A randomized placebo-controlled double-blind trial of lipid lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin Nephrology* 2000;53:140-6.
 17. Deighan C, Caslake M, McConnell M, Boulton-Jones J, Packard C. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:341-8.
 18. Clouatre Y, Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1047.
 19. Sirvent AE, Cabezuelo JB, Enríquez R, Amorós F, González C, Reyes A. Rhabdomyolisis y fracaso renal anúrico inducidos por el tratamiento combinado de gemfibrozil y cerivastatina. *Nefrología* 2001;5:497-500.
 20. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate plus statin versus gemfibrozil plus any statin. *J Am Cardiol* 2004;95:120-2.
 21. Hirai M, Tatuso E, Sakurai M, Ichikawa M, Matsuya F, Saito Y. Elevated blood concentrations of cyclosporine and kidney failure after benzofibrate in renal graft recipient. *Ann Pharmacother* 1996;30:883-4.