

## REFERATE GENERALE

## Importanța reducerii terapeutice a LDL-Col în prevenția primară cardiovasculară la pacienții cu boală cronică renală

V. D. Vintilă<sup>1</sup>, A. C. Diaconescu<sup>2</sup>

Articol primit la data de 07.04.2011. Articol acceptat la data de 22.05.2011

**Rezumat:** Rezultatele recent comunicate ale studiului SHARP au arătat eficiența și siguranța utilizării combinației ezetimibe-simvastatină în prevenția primară cardio-vasculară la pacienții renali cronici. Studiile anterioare cu statine nu au dovedit utilitatea statinelor în boala renală cronică aflată în stadiul final.

**Cuvinte cheie:** LDL-colesterol, statine, ezetimibe, boală cronică renală, prevenție CV primară

**Abstract:** Recently announced results of the SHARP study show good efficiency and safety of the combination ezetimibe – simvastatin used in cardio-vascular primary prevention in chronic renal patients. The previous studies with statin therapy failed to show the utility of statins in patients with advanced chronic renal disease.

**Key words:** LDL cholesterol, statins, ezetimibe, chronic renal disease, primary CV prevention

## INTRODUCERE

Statinele nu și-au dovedit până recent utilitatea în prevenția cardiovasculară primară la pacienți cu boală cronică renală (BRC) (4D, AURORA). Rezultatele studiului SHARP (“*Study of Heart and Renal Protection*”) erau așteptate cu mare interes ca ultime argumente posibile în favoarea utilizării statinelor la pacienții renali cronici.

Până acum la pacienții cu BRC în stadiu final, nicio statină nu și-a dovedit utilitatea în reducerea morbidității sau mortalității cardiovasculare<sup>1</sup>, deși principala cauză de mortalitate la pacienții cu BRC stadiu final este cea cardiovasculară.

Decesul prin boli cardiovasculare la pacienții cu BRC survine mai degrabă înainte ca patologia renală să atingă stadiul final<sup>2</sup>. Pacienții renali au un risc cardiovascular foarte înalt (de 10-30 ori mai mare decât în populația generală după stratificarea pe sex, vârstă, rasă, prezența diabetului zaharat<sup>3</sup>). Mai multe rapoarte sugerează BRC ca factor predictor independent de boala cardiovasculară. Totodată dislipidemia este un factor de risc independent pentru dezvoltarea și progresia BRC<sup>4</sup>.

Fără dubiu, statinele scad nivelul LDL-Col în populația tratată, inclusiv la pacienții cu BRC în stadiu final.

Întrebarea este dacă scad și morbiditatea sau mortalitatea cardiovasculară la aceștia. O altă clasă terapeutică, acizii grași omega-3 polinesaturați nu a arătat scăderi semnificative ale LDL-Col și cu atât mai puțin a evenimentelor cardiovasculare la pacienții hemodializați<sup>5</sup>.

## Ce spun Ghidurile?

Recomandările K/DOQI (“*The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Group*”)<sup>6</sup> și NCEP-ATP III (“*The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*”)<sup>7</sup> afirmă necesitatea unui nivel LDL-Col sub 100 mg/dL la pacienții în orice stadiu de BRC, cu excepția cazurilor cu trigliceride peste 500 mg/dL. Recomandă de asemenea scăderea non-HDL-Col la mai puțin 130 mg/dL când trigliceridele sunt peste 200 mg/dL și LDL-Col atins sub 100 mg/dL.

## Ce spun studiile?

O revizuire relativ recentă (2009) a Cochrane Database (neincluzând AURORA) arată că doar un sfert din mortalitatea cardiovasculară la pacienții dializați se datorează infarctului miocardic sau AVC ischemic. Restul (adică majoritatea!) mortalității este consecința aritmiilor și complicațiilor insuficienței cardiace, puțin influențate de terapia cu statine.

<sup>1</sup> Specialist medicină internă - cardiologie, UMF “Carol Davila” București, Spitalul Universitar de Urgență, Clinica Medicină Internă III și Cardiologie

<sup>2</sup> Primar nefrologie, cercetător științific, Spitalul Universitar de Urgență, Clinica Medicină Internă I și Nefrologie

## Adresă de contact:

Dr. Vlad Vintilă, UMF “Carol Davila” București, Spitalul Universitar de Urgență, Clinica Medicină Internă III și Cardiologie, etaj 10, Cardiologie, Splaiul Independenței 169, cod 050098. Tel: +40213180576; Fax: +40213180576; Mobil: +40788363758  
e-mail:vladvintila2005@yahoo.com

Se pune întrebarea dacă terapia cu statină mai are rost sau trebuie întreruptă când pacientul cu BRC ajunge în stadiul final, necesitând dializă<sup>8</sup>. Dincolo de efectele directe ale terapiei cu statine, efectele pleiotrope, antiinflamatoare pot juca un rol protector. Este însă posibil ca aceste efecte antiinflamatorii să fie contrabalansate prin hemodializa *per se*<sup>9</sup>.

În DOPPS („Dialysis Outcomes Practice Patterns Study” - studiu prospectiv, observațional, pe adulți hemodializați selectați randomizat din 308 unități de dializă reprezentative din Franța, Germania, Italia, Japonia, Spania, Regatul Unit și Statele Unite, respectiv 8615 pacienți, urmăriți 5ani)<sup>10</sup> s-a observat o reducere a riscului relativ în mortalitatea generală cu 31% la utilizatorii de statine comparativ cu cei la care nu s-au utilizat statine.

În AURORA („A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events” - studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, 2776 pacienți hemodializați cronic)<sup>11</sup> obiectivul primar a fost unul compozit: moarte cardiacă, accident vascular non-fatal sau IMA non-fatal. În ciuda reducerii LDL-Col cu 43% față de valoarea inițială cu 10 mg rosuvastatină nu s-au găsit diferențe semnificative față de placebo.

În 4D (*Die Deutsche Diabetes-Dialyse* - studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, 1255 pacienți hemodializați cronic, diabetici)<sup>12</sup> obiectivul primar a fost de asemenea unul compozit: moarte cardiacă, accident vascular sau IMA nonfatal. Atorvastatină 20 mg/zi a scăzut semnificativ LDL-Col (mediană 42% față de 1,3% placebo), negăsindu-se diferențe semnificative la nivelul obiectivului primar. În schimb a crescut de 2 ori frecvența AVC fatal la grupul tratat.

O analiză secundară<sup>13</sup> a JUPITER („Justification for the use of statins in Prevention – an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin” - 17802 pacienți cu LDL-Col <130 mg/dL, dar hsCRP crescută >2 mg/L) - a demonstrat o reducere de 44% în evenimente vasculare majore și o reducere de 20% în mortalitatea de orice cauză la cei alocați cu 20 mg rosuvastatină comparativ cu placebo). S-a găsit și o îmbunătățire (dar marginală) a eGFR la 12 luni.

Studiul SEAS („Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis”)<sup>14</sup> a urmărit pacienți cu stenoza aortică pentru 4,3 ani (în JUPITER pacienții au fost urmăriți 1,9 ani înainte de oprirea prematură). Riscul cardiovascular total exprimat prin obiectivul major combinat (IM non-fatal, AVC non-fatal și moarte cardiovasculară) a fost de 3 ori mai mare (13,7% față de 4,2% JUPITER). Pacienții SEAS trebuie considerați deci „high risk” (la 10 ani >20%).

O posibilă explicație a rezultatelor SEAS este aceea că pacienții cu stenoza aortică poartă un risc cardiovascular intrinsec non-reversibil (sau doar parțial reversibil în formele ușoare) cu tratament hipolipemiant. Similar la hemodializați (4D, AURORA) majoritatea evenimentelor cardiovasculare observate nu sunt de origine aterosclerotică - fiind mai puțin sau deloc influențabile prin terapia hipolipemiantă. Se identifică un grup populațional cu risc cardiovascular „non-reversibil” ceea ce diluează efectele tratamentului hipolipemiant în ce privește evenimentele de origine non-aterosclerotică și explică scăderea riscului coronarian (IM non-fatal și moarte cardiacă) sub așteptări (bazate pe reducerea LDL-Col observate) în 4D, AURORA și SEAS<sup>15</sup>.

În WOSCOPS („West of Scotland Coronary Prevention Study”)<sup>16</sup> pravastatină nu a avut beneficii semnificative în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu BRC stadiu 3 sau mai avansat (GFR estimat <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), deși a fost eficace la cei în stadii incipiente.

UK-HARP-II („The second United Kingdom Heart and Renal Protection study”), studiu randomizat, controlat, cu obiective majore de eficacitate și siguranță - a studiat adausul de ezetimibe 10 mg la terapia inițială cu simvastatină 20mg la pacienți cu BRC. A inclus 203 pacienți (din care 152 în stadiul predialitic). Adausul de ezetimibe a adus o scădere suplimentară de 21% a LDL, fără efecte adverse hepatice adiționale.

Extrapolări din analize *post-hoc* pe studii adresate pacienților cu boală cardiovasculară pre-existentă și BRC (PPP<sup>17</sup>- „Prospective Pravastatin Pooling”, TNT<sup>18</sup>- „Treating to New Targets”, 4-S<sup>19</sup>- „Scandinavian Simvastatin Survival Study”) arată eficacitatea terapiei cu statine în prevenția secundară comparativ cu cei fără BRC, dar studiile nu au fost adresate specific BRC, iar calculul statistic nu s-a adresat direct obiectivelor renale.

Analiza *post-hoc* a CARDS („Collaborative Atorvastatin Diabetes Study”)<sup>20</sup> indică utilitatea în prevenție primară la diabetici fără istoric cardiovascular, cu BRC de stadiu 3 (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) tratați cu 10 mg atorvastatin și supraveghere de circa 4 ani.

Alte trialuri la pacienți cu BRC evaluând obiective majore cardiovasculare:

- HPS<sup>21</sup> (reducerea mortalității generale și a evenimentelor cardiovasculare cu 40 mg simvastatină vs placebo)
- CARE<sup>22</sup> (reducerea riscului de moarte coronariană sau IMA nonfatal simptomatic cu 40 mg pravastatină vs placebo)
- PREVENT-IT<sup>23</sup> (fosinopril 20 mg/placebo și pravastatin 40 mg/placebo, nesemnificativ pe mortalitate sau spitalizare de cauză cardiovasculară)

- ALERT<sup>24</sup> (fluvastatin 40/80 mg vs placebo, nesemnificativ pe mortalitate cardiacă, IMA non-fatal, intervenții coronariene)

În sfârșit, recent comunicatele (noiembrie 2010) rezultate ale studiului SHARP<sup>25</sup> („*Study of Heart and Renal Protection*”) – dublu orb, placebo-controlat, la peste 9000 pacienți cu BRC (din care ~ 3000 dializați) schimbă probabil atitudinea față de terapia de scădere a LDL.

La pacienții nedializați eGFR medie a fost de 26,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, echivalent a stadiului 4 de BRC: scădere severă a GFR. LDL mediu inițial (pentru toți pacienții incluși) a fost de 108 mg/dL. Randomizarea s-a făcut 4:4:1 (ezetimibe 10 mg + simvastatină 20 mg; simvastatină 20 mg:placebo), iar după un an pacienții cu monoterapie (simvastatină) s-au realocat în celelalte două brațe. Supravegherea medie a fost de 4,9 ani, iar obiectivul primar a inclus evenimentele aterosclerotice majore definite drept combinația IMA non-fatal, moarte cardiacă, AVC ischemic, orice procedură de revascularizare.

Combinația ezetimibe + simvastatină a redus semnificativ (p=0,001) apariția unui prim eveniment vascular major, cu 16,1% față de placebo (datele neincluzându-i pe cei cu monoterapie inițială cu statină); apoi incluzându-i pe cei cu monoterapie inițială realocați la combinația cu ezetimibe după un an: reducerea a fost cu 15,3% față de placebo (p=0,0012).

### **Particularitățile dislipidemiei și tratamentului ei în BRC**

Pacienții cu BRC au profil clinico-biologic particular cu tendință crescută de a dezvolta boli cardiovasculare; factorii de risc numeroși includ activitatea fizică redusă, malnutriția, inflamația, stressul oxidativ crescut, disfuncția endotelială, calcificările vasculare etc., toate acestea punând în umbră dislipidemia ca factor de progresie al aterosclerozei la acești pacienți. Din nefericire potențialul aterogen al acestor pacienți depinde mai mult de apolipoproteine ceea ce scade importanța măsurării lipidelor plasmaticice clasice.

Excluzând cazuri particulare de dislipidemii cum ar fi sindroamele nefrotice sau diabetul sau terapii (eritropoetină, imunosupresoare) la pacienții cu BRC în stadii predialitice profilul dislipidemic cuprinde hipertrigliceridemie, nivele scăzute de HDL (aici contribuind și statusul inflamator cu hipoalbuminemie, scăderea activității LCAT) concomitent cu nivele crescute de lipoproteină (a) cu LDL în limite normale sau ușor scăzut (dar cu subfracție mică, densă, mai aterogenică, predominantă).

Nivelul seric Lp(a) este semnificativ influențat de eGFR, în sensul creșterii odată cu reducerea eGFR.

Mai multe studii observaționale au documentat o asociere paradoxală între nivelul mic al colesterolului total și mortalitatea crescută la pacienții dializați<sup>26</sup> - o reversare neașteptată a riscului bine stabilit în populația generală între nivelele mari de colesterol și mortalitate.

Mai mult, dacă pacienții suferă de malnutriție sau inflamație nivele mai mari de colesterolul se asociază cu un prognostic mai bun<sup>27</sup> - explicația rezidând în scăderea nivelurilor colesterolului prin inflamația sistemică, respectiv malnutriție. S-a sugerat o curbă în “U” privind mortalitatea generală relativ la colesterol (crescută la extreme - la colesterol mare, dar și la colesterol mic - marker surrogat al malnutriției)<sup>28</sup>.

Dializa peritoneală/CAPD dezvoltă de obicei un profil lipidic mai aterogen: LDL-Col și apo-B crescute și hipertrigliceridemie<sup>29</sup>.

Pentru pacienții hemodializați cu LDL crescut, alegerea statinei este importantă. Excreția renală variază în funcție de statina: atorvastatina (cea mai mare parte se excretă biliar), fluvastatina (majoritatea hepatic și <5% excretată urinar), simvastatina (aproape complet hepatic), rosuvastatina (excretată 90% în scaun și 10% urinar).

Ezetimibe - utilizat tot mai frecvent ca factor de potențare al efectului statinelor nu necesită ajustare de doze în funcție de GFR. Inhibă captarea intestinală a colesterolului (biliar sau din dietă). Este excretat aproximativ 80% în fecale, restul în urină (E-glucuronid). Nu are efect pe CYP450. Doza de 10 mg inhibă absorbția cu aproximativ 54% la hipercolesterolemici și 58% la vegetarieni, iar după 3-6 luni de tratament scade LDL-C cu 15-25% din valoarea inițială<sup>30</sup>. Mai mult, a dovedit potențial benefic în ameliorarea funcției renale și reducerea proteinuriei în BRC<sup>31, 32</sup>. S-a sugerat că efecte pleiotrope ale ezetimibe pot contribui în parte la renoprotecție, adițional scăderii LDL-Col.

**În loc de concluzie:** terapia cu statine este utilă în toate stadiile BRC dacă asociază LDL crescut. În stadiul final al BRC scăderea terapeutică a LDL este utilă cu excepția cazurilor de MICS (*malnutrition-inflammation*). Termenii MICS (*malnutrition-inflammation complex syndrome*) și MIA (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis*) nu sunt similari întru totul<sup>33</sup>. Cauzele ar fi anorexia, stressul oxidativ, pierderea proteocalorică în timpul dializei, comorbidități, toxinele uremice, scăderea clearance-ului citokinelor inflamatorii. *Stenvinkel P et al.* descriu 2 tipuri de malnutriție proteic-calorică la hemodializați: benign (tip 1) și malign (tip 2). Cauzele pentru malnutriția malignă o reprezintă inflamația, iar la cel benign malnutriția în sine. La acești pacienți hipocolesterolemia care indică status nutrițional defici-



tar poate fi acompaniată de un raport aterogenic (LDL/HDL) nefavorabil. Pacienții cu BRC, în funcție de stadiu, dar nu numai, pot prezenta risc cardiovascular non-reversibil.

**Conflict de interese:** Articol scris la solicitarea și cu sprijinul MSD după anunțarea rezultatelor SHARP în noiembrie 2010. Alexandru Cristian Diaconescu a fost investigator în Planet II/sponsor Astra Zeneca. Vlad Damian Vintilă a fost investigator în SEAS/sponsor MSD, Corona/sponsor Astra Zeneca. Ambii autori au fost sau sunt implicați în conferințe promovate de mai mulți producători de medicamente cardiovasculare și renale.

## Bibliografie

- Marrs JC, Saseen JS. Effects of Lipid-lowering therapy on reduction of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(8): 823-829
- Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl7): 13-53.
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1428-34
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 17: 3143-3421.
- Marrs JC, Saseen JS. Effects of Lipid-lowering therapy on reduction of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(8): 823-829
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemia in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(suppl 3): S1-91.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 110: 227-39.
- Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD 04289
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of Rosuvastatin Among men and Women With Moderate Chronic Kidney Disease and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein *JACC* 2010; 55(12): 1266-73
- Andreucci VE, Fissel RB, Bragg-Gresham JL, et al. Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS) data on medication in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 61-7
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder Re, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407 (Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362: 1450)
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48 (Erratum in *N Engl J Med* 2005; 353: 1640)
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of Rosuvastatin Among men and Women With Moderate Chronic Kidney Disease and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein *JACC* 2010; 55(12): 1266-73
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid-lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56
- Poli A, Corsini A, Reversible and non-reversible cardiovascular risk in patients treated with lipid-lowering therapy: Analysis of SEAS and JUPITER trials. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 372-3
- Poli A, Corsini A, Reversible and non-reversible cardiovascular risk in patients treated with lipid-lowering therapy: Analysis of SEAS and JUPITER trials. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 372-3
- Tonelli M, Keech A, Shepherd J et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3748-3754.
- Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 870-879.
- Choncol M, Cook T, Kjekshus J, et al. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 373-382
- Choncol M, Betteridge PN, Hitman GA et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 264:685-696.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002; 360:23-33
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
- Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004 Nov 2; 110(18):2809-16. Epub 2004 Oct 18. Choose Destination
- Holdaas H, Fellström B & Holme I et al. Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant recipients. ALERT Study design. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 63-71.
- Baigent C., Landray M. from SHARP Collaborative group. Study of heart and renal protection (SHARP): Randomized trial assessing the effects of lipoprotein lowering among patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 0:1
- Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kalantar-Zahed K. Comparing mortality-predictability of serum total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 728A
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451-459
- Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S90-2
- Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S113-6
- Davis HR, Altmann SW Niemann-Pick C1 Like1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(7):679-83.
- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Coadministration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2010; 61(1): 58-61.
- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. decreases serum levels of asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2009; 60(6): 525-8
- Stenvinkel P et al., Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) *Nephrol Dial Transplant* 2000; 31:845-878