

慢性腎臟病患者血脂異常之治療指引

陳彥昌^{1,3} 徐永勳^{2,3}

臺北市立聯合醫院仁愛院區¹ 胸腔內科² 腎臟內科³ 一般內科

摘要

血脂異常 (dyslipidemia) 是現代人常見的營養與新陳代謝問題。由於慢性腎臟病 (chronic kidney disease) 患者對於血脂的新陳代謝與腎臟功能正常者有所差異，血脂異常於慢性腎臟病患者也比一般族群更為常見。本文根據近幾年來針對慢性腎臟病患者之血脂異常的大規模臨床試驗結果，將針對下列三個相關主題進行文獻回顧：(1) 慢性腎臟病與心血管疾病 (cardiovascular diseases) 的相關性，(2) 慢性腎臟病對於血脂肪新陳代謝之影響，與 (3) 慢性腎臟病患者血脂異常之治療指引及藥物選擇。

關鍵詞：血脂異常 (Dyslipidemia)
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)
心血管疾病 (Cardiovascular disease)

引言

近十幾年來許多針對一般人群的研究發現，治療高血脂症可以降低心血管疾病 (cardiovascular disease) 的發生率與死亡率。而心血管疾病在罹患慢性腎臟病 (chronic kidney disease) 的族群中更是最主要的死因。有研究顯示，約有 40~50% 的末期腎臟病 (end-stage renal disease) 患者死於心血管疾病，這約是一般人群的心血管疾病死亡率的 15 倍¹。基於此類相關的研究結果，美國國家腎臟基金會 (National Kidney Foundation) 將慢性腎臟病歸類為所有心血管疾病的危險因子中最具有影響力的一個因子，而研究學者與腎臟醫學臨床工作者也更致力於研究如何透過治療血脂異常 (dyslipidemia) 來提升對於慢性腎臟病患者的照護。

為提升臨床工作者對於慢性腎臟病患者的

照護品質，本文乃根據 2017 年 9 月以前發表的相關學術研究結果及臨床指引，針對三個相關主題進行文獻回顧：(1) 慢性腎臟病與心血管疾病的相關性；(2) 慢性腎臟病對於血脂肪新陳代謝之影響；(3) 慢性腎臟病患者血脂異常之治療指引及藥物選擇。

一、慢性腎臟病與心血管疾病的相關性

隨著腎絲球廓清率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降，心血管疾病的發生率與嚴重度也逐漸增加²，因此心血管疾病在較後期的慢性腎臟病患者的盛行率也明顯比一般族群為高。造成此現象的因素，除了傳統心血管疾病的危險因子外，慢性腎臟病患者還較一般族群多出了許多非傳統危險因子 (例如，蛋白尿、營養不良、氧化壓力 [oxidative stress] 與尿毒素等)³，然而總和這些危險因子仍舊很難解釋為何慢性腎臟

病患者有明顯增加之心臟血管事件的發生率與死亡率^{4,5}。針對慢性腎臟病與心血管疾病的高度關聯性的解釋相當多，其中有幾個是目前證據較為明確的：(1) 心血管病變而導致動脈粥狀硬化 (arthrosclerosis) 與心肌梗塞是一連串慢性發炎反應的結果，這是一系列從脂蛋白 (lipoprotein) 的氧化、血管內皮的受損與失能、白血球在動脈壁上的活化 (activation) 與浸潤 (infiltration) 乃至心肌細胞的失能與纖維化的過程，由於慢性腎臟病患者對於發炎反應的抗性比一般沒有罹患慢性腎臟病的人群差，因此這些心血管發炎過程在慢性腎臟病患者身上有著較為顯著與快速的進展⁶⁻¹⁰；(2) 慢性腎臟病患者常見有慢性貧血與高血壓，長此以往，易造成心室肥厚，進而加速心血管疾病的惡化¹¹⁻¹³；(3) 慢性腎臟病患者常有膽固醇及乳糜微滴 (chylomicrons) 新陳代謝機能受損以及高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL) 的缺陷與失能¹⁴⁻¹⁸；(4) 由於鈣與磷的新陳代謝失調，慢性腎臟病患者血中磷的濃度常較一般人高，高血磷影響了血管平滑肌的功能，進而促使血管鈣化與動脈粥狀硬化的形成，增加罹患心血管疾病的風險¹⁹⁻²¹。

在此，須注意前段的第三點是指出脂蛋白的功能缺損乃至血脂新陳代謝異常與心血管疾病的關係，而血脂之升高並非心血管疾病發生的必要條件。事實上，在血脂沒升高的慢性腎臟病患者中，其動脈粥狀硬化的形成速度仍舊較一般族群快速，這個現象與慢性腎臟病患者的 HDL 的結構與功能異常有關^{22,23}。因此，單純降低慢性腎臟病患者的三酸甘油酯 (triglycerides, TG) 與低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL)，並不能有效降低心血管疾病的發生與死亡率。

二、慢性腎臟病對於血脂肪新陳代謝之影響

慢性腎臟病對於血脂肪新陳代謝所具有之特殊影響可以透過觀察兩項既存的事實來推定：其一，根據幾項針對美國慢性腎臟病患者的統計研究發現，82% 的慢性腎臟病患者患有血脂異常的問題²⁴，其中有 45.5% 的第一期慢

性腎臟病患者患有血脂異常，而隨著腎臟功能惡化，則有高達 67.8% 的第四期慢性腎臟病患者患有血脂異常²⁵，且僅有 20% 的血液透析患者與 15% 的腹膜透析患者的血脂肪為正常⁵；其次，慢性腎臟病患者與一般族群的血脂肪的組成也有顯著的差異。一般非慢性腎臟病的血脂異常患者較常見到偏低的 HDL 與偏高的 LDL；然而，除非慢性腎臟病患者併有腎病症候群或者已進入腹膜透析，大部分的總膽固醇與 LDL 經常是正常甚至是下降的^{18,26-29}。而接受腹膜透析或是患有嚴重蛋白尿的患者較常有高膽固醇血症 (hypercholesterolemia) 的現象可能與肝臟 LDL 受體與 HDL 的對接受體 (docking receptor) 的減量調節 (down-regulation)^{30,31}，以及肝臟 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase) 還原酶的促進調節 (up-regulation) 有關聯³²。

(一) 三酸甘油酯 (TG)

慢性腎臟病患的 TG 較高，意味著患者的乳糜微滴以及其殘留物也增加，這些產物可以穿透血管內皮而導致動脈粥狀硬化。慢性腎臟病患的 TG 較高的現象，是因為其清除極低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, vLDL)、乳糜微滴、LDL 與 HDL 均較一般非慢性腎臟病族群為慢^{14,18,23,33-39}。正常情形下，富含 TG 的 vLDL 經由肝臟釋放後，會被脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 水解為中密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein)。在慢性腎臟病患，肝脂肪酶 (hepatic lipase)^{36,40}、LDL 受體相關蛋白 (LDL receptor-related protein)、vLDL 受體與 LPL 活性降低或機能失調，導致富含 TG 的 vLDL 轉換為中密度與低密度脂蛋白的速度受到限制而在血中累積，加速動脈粥狀硬化的進展^{17,41-45}。針對這些蛋白酶活性下降的原因，Chan 等人認為可能與慢性腎臟病患者的表面脂蛋白 Apo-C3 的濃度升高有關⁴⁶，因為 Apo-C3 在人體內扮演著抑制肝脂肪酶與 LPL 的角色^{47,48}。Vaziri 等人則在動物試驗中發現慢性腎臟病會影響一種簡稱為 GPIHBP1 的蛋白質的功能，進而降低 LPL 水解脂蛋白中的

TG 的功能⁴⁹。另外，Cheung 等人發現慢性腎臟病患者的血液中有較諸一般人更高濃度的抑制脂肪酶活性的因子，例如 pre-beta-HDL (又稱 free Apo-A1)，亦可能是 TG 升高的重要因素之一⁵⁰。

(二) 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL)

慢性腎臟病患者的 LDL 的組成也與正常人不同。在慢性腎臟病患者血液中，研究者發現 LDL 中的小而密的 LDL (small-dense LDL) 的比例較一般人群為高，而較大顆粒的 LDL (larger LDL particles) 所占的比例則減少⁵¹；小而密的 LDL 會穿過動脈內膜 (arterial intima) 的單層內皮並結合於細胞外基質 (extracellular matrix) 的蛋白多醣 (proteoglycans)，這些陷於動脈內膜的小而密的 LDL 較易被氧化，而這一連串的變化會促進慢性腎臟病患者的動脈粥狀硬化與冠心病的發生^{52,53}。因為並非所有的 LDL 都會同等地促進動脈粥狀硬化生成，若僅以 LDL 治療前後的數值改變來評估某治療方式是否能真正降低心血管疾病的發生，是一種非常不精確的評估治療效果的方式。事實上，已有研究證實患者雖有正常之 LDL，但若是小而密的 LDL 較高，其心血管疾病的風險仍較高⁵⁴⁻⁵⁶。

慢性腎病患者有較高的氧化壓力，因此也產生較多的 LDL 氧化物，這些氧化物可結合於血管內皮的清道夫受體 (scavenger receptors) 而啟動許多造成動脈粥狀硬化的機轉，也與左心室肥大以及周邊動脈疾病 (peripheral arterial disease) 的進展有相關性，還可以誘發免疫反應而產生相關之抗體，LDL 氧化物之免疫複合體與 LDL 氧化物的比率則已被證實與血液透析患者的頸動脈粥狀硬化以及心血管事件有相關性⁵⁷。

慢性腎臟病患血清中的脂蛋白 (a) (lipoprotein[a], Lp[a]) 也較一般正常人高。脂蛋白 (a) 的主要脂質結構與 LDL 相似，但比 LDL 多出許多高度醣化 (highly glycosylated) 的脂蛋白元 (a) (apolipoprotein A, 或稱為表面脂蛋白 [a] 或 Apo[a])；藉由 Apo(a)，脂蛋白 (a) 可以雙硫鍵連接在類似 LDL 的顆粒 (LDL-like particle) 上的

Apo-B100。因為脂蛋白 (a) 與血管內皮下基質的許多分子具有親和力，因此會累積於動脈粥狀硬化的病兆處，且在患有慢性腎臟病的動物試驗中被證實會促進動脈粥狀硬化生成，一般認為其濃度升高意味著病患的心血管疾病的風險也升高，但降血脂藥物、運動或飲食皆不能有效降低其濃度，僅在腎臟功能回復時 (例如接受腎臟移植後)，血清脂蛋白 (a) 之濃度才會下降^{57,58}。

(三) 高密度脂蛋白膽固醇 (HDL)

HDL 常被認定為具有對抗動脈粥狀硬化形成、抗發炎、抗氧化與抗凝血的特性，因此一般認為血中 HDL 數值較高者較能保護個體免於發生動脈粥狀硬化。但進年來的研究發現服用藥物來增加 HDL 或那些因為基因多型性 (genetic polymorphisms) 而具有較高之 HDL 的患者的心血管事件並沒有減少，由此可見探討慢性腎臟病患血中 HDL 與動脈粥狀硬化之關係不該只著眼於 HDL 數值的高低，HDL 的品質也扮演重要的角色^{57,58}。

慢性腎臟病所導致的 HDL 功能降低與卵磷脂膽固醇轉醯酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 的活性降低、cholesteryl ester transfer protein (CETP) 的活性升高、以及 Apo-A1 (HDL 表面最主要之蛋白質成分) 的濃度減低有關⁵⁹。由於 CETP 會將 HDL 傳輸到富含 TG 的脂蛋白，因此較低的 CETP 將導致較高的 HDL 與較佳的心血管保護。而 LCAT 的活性與 Apo-A1 的濃度則是影響了反向膽固醇運輸 (reverse cholesterol transport)。反向膽固醇運輸可以將膽固醇從周邊細胞 (如動脈粥狀硬化斑塊裡的巨噬細胞) 經由三磷酸腺苷結合盒轉運子 A1 (adenosine triphosphate-binding cassette transporters A1, ABCA1) 轉送到 Apo-A1，再經由血液循環至肝臟以固醇類 (sterol) 或膽汁的形式排出。此外，LCAT 被原始 HDL (nascent HDL) 上的 Apo-A1 活化後，會將游離膽固醇酯化，使盤狀 HDL-3 轉變成球狀 HDL-2，而 HDL 的組成中，球狀 HDL-2 之比率較高者具有較佳之對抗動脈粥狀硬化生成的效果，因為

HDL-2 減少時，HDL 抗氧化與抗發炎的效率也較差^{38,57-62}，而 HDL 的此類功能受到抑制時，中間型單核球 (intermediate monocytes) 會增加，單核球變得更容易附著與浸潤於動脈內壁，促進斑塊與動脈粥狀硬化的形成⁶³⁻⁶⁵。

表現於動脈壁巨噬細胞的髓過氧化酶 (myeloperoxidase, MPO) 在慢性腎臟病患者的活性會增加。MPO 會改變 Apo-A1，進而減低反向膽固醇運輸以及 Apo-A1 與 ABCA1 的結合；MPO 也會降低 LCAT 及對氧磷酶 (paraoxonase) 的活性，進而減低 HDL 抗發炎的能力。

慢性腎臟病患之 HDL 的抗氧化及抗發炎功能受損還與對氧磷酶 1 (paraoxonase, PON1) 以及氧化氮合成酶 (NO synthase) 的活性降低有關。此二者之活性降低，會造成慢性腎臟病患血中的小的 HDL (small HDL) 增加，小的 HDL 增加會抑制反向膽固醇運輸、促進發炎、促使 LDL 氧化物生成、增強單核球的趨化活性 (chemotactic activity)、造成血管內皮功能障礙。

根據上述之研究結果，慢性腎臟病無疑是造成血脂異常的重要因素，但有學者發現兩者之間的關係可能是“互為因果”，亦即血脂的異常變化似乎也會加速腎臟功能的惡化⁶⁵，而且這個現象似乎不能用治療血脂異常的藥物來改善⁶⁷。不過血脂異常如何加速慢性腎臟病之疾病進展的機轉，並不在本文討論的範圍。

三、慢性腎臟病患者之血脂異常之藥物治療

(一) HMG-CoA 還原酶抑制劑 (Statins)

透過抑制肝臟的 HMG-CoA 還原酶，statins 可以減少肝臟合成膽固醇，並且促進體內細胞自血液中攝取 LDL，進而降低其血中濃度⁶⁸。Statins 是最常被使用的降血脂藥物，也是目前在許多不同族群的臨床試驗中被證實能夠降低心血管疾病死亡率的藥物。但是根據現有的證據，statins 保護心血管的效果於某些族群的慢性腎臟病患者身上並不明顯。首先，有一個於 2005 年發表，簡稱為 4D 的大規模臨床試驗發現，將 1255 名患有第二型糖尿病且接受規則血液透析的病人隨機分組至服用 20 毫克的

atorvastatin 或服用安慰劑，服用 atorvastatin 者的 LDL 較之服用安慰劑者有明顯降低，但兩組的心因性死亡 (death from cardiac causes)、非致性死心肌梗塞 (nonfatal myocardial infarction) 以及非致死性中風 (nonfatal stroke) 的發生並沒有明顯差異，而有服用 atorvastatin 者反而有更高的致死性中風 (fatal stroke)⁶⁹。AURORA 則是另一個於 2009 年發表的研究結果，該研究針對 rosuvastatin 對於 2776 位 50~80 歲的血液透析病人的治療效果進行研究，也得到與 4D 相似的研究結果⁷⁰。

其次，一個針對 9270 位慢性腎臟病患者 (其中 3023 位已接受透析治療)，簡稱為 SHARP 的研究，將研究對象隨機分為服用 simvastatin 加上 ezetimibe 與服用安慰劑兩組，結果發現 simvastatin 加上 ezetimibe 能明顯降低慢性腎臟病 (包含接受透析治療) 的患者的嚴重動脈粥狀硬化事件 (major atherosclerotic events)、非出血性中風的發生與動脈血管再形成術 (revascularization) 的需求，不過兩組患者的死亡率與心血管事件的發生率並無臨床或統計上的差異。若僅比較血液透析患者結果，亦無明顯差異⁷¹。不過根據一個針對 4D 試驗的事後分析 (post-hoc study) 發現，當患者 LDL 大於或等於 145 mg/dl 時，atorvastatin 確實能降低有糖尿病且接受透析的患者的心因性死亡、非致性死心肌梗塞以及非致死性中風的發生⁷²。關於 4D、AURORA 與 SHARP 的比較，請參照表一⁷³。

然而，根據一個針對 25 個研究 (共 8289 個透析研究對象) 所進行的後設分析的結果，statins 並沒有減少透析患者的重大心血管事件 (major cardiovascular events) 與心血管疾病死亡率⁷⁴。因此，若非透析患者在接受透析治療之前已在服用 statins，目前並不建議使用 statins 來試圖降低透析患者的心血管疾病死亡率、非致性死心肌梗塞以及中風。

關於 statins 為何無法有意義地降低末期腎臟病患者的心血管疾病的死亡率，可以從現有的文獻中提出四個較為合理的解釋：(1) Vaziri 與 Norris 研究發現，雖然血脂異常會促使末期腎臟病患者更容易罹患心血管疾病，但

是末期腎臟病患者發生心血管疾病的主要原因應該是發炎、氧化壓力、與非脂質相關之促動脈粥狀硬化生成因子 (non-lipid-associated pro-atherogenic factors) 等的增加。將末期腎臟病患者血脂異常矯正，僅是移除了所有增加心血管疾病發生的因素之中的一個次要原因，因此並不能有意義地降低心血管疾病的死亡率⁷⁵；(2) 雖然 statins 使用於一般族群具有抗發炎的效果，一個針對 4D 與 AURORA 所進行的回顧研究發現 statins 並沒能抑制血液透析患者的發炎反應⁷⁶ (但這個抑制發炎反應的效果在腹膜透析的患者似乎是存在的⁷⁷)；(3) 根據 United States Renal Data System (USRDS) 於 2016 年公布的統計數據，末期腎臟病患者的心血管疾病的主要

死因為心律不整或心跳驟停 (cardiac arrest)⁷⁸，然而目前缺乏大規模隨機分組的研究結果能證明 statins 對於心律不整具有任何保護作用；另外，根據該統計數據，有一大部分的末期腎臟病患者的心血管疾病死因是心臟衰竭，而 statins 對於一般族群的心臟衰竭死亡率不但沒有幫助⁷⁹⁻⁸¹，可能還有不良的影響⁸²⁻⁸⁴；(4) statins 對於改善慢性腎臟病患者較不常見的 LDL 偏高有明顯的效果，但對於較常見的脂蛋白脂肪酶功能異常、TG 偏高與 HDL 偏低則無顯著效果⁸⁵。

儘管 statins 對於末期腎臟病患者的試驗結果未如預期，許多研究發現 statins 仍能有效地降低其他非末期的慢性腎臟病患者的總膽固醇

表一：4D, AURORA, 與 SHARP 的比較

研究	研究方法	研究對象與研究藥物	結果
4D (2005, Wanner et al.)	多中心 (multicenter)，隨機分組，雙盲，前瞻性，安慰劑控制 (placebo-controlled) 主要終止點：心因性死亡、非致死性心肌梗塞、致死性及非致死性中風	1,255 位 18 至 80 歲的 2 型糖尿病且於近兩年才開始接受血液透析治療的患者；619 人每日給予 atorvastatin 20mg，對照 636 人給予安慰劑；中位追蹤 (median follow-up) 4 年	I. 兩組的複合主要終止點 (composite primary end point) 沒有有意義的差異： 1. 第一年：12.6% (治療組) vs 11.2% (安慰組) 2. 第三年：31.9% (治療組) vs 30.5% (安慰組) II. 治療組的致死性中風的發生率明顯較安慰組高 (relative risk 2.03, 95% CI 1.05-3.93, P=0.04)
AURORA (2009, Fellstrom et al.)	多中心，隨機分組，雙盲，安慰劑控制 主要終止點：非致死性心肌梗塞、非致死性中風、因心血管疾病死亡	2,773 位 50 至 80 歲且接受維持血液透析 (maintenance hemodialysis) 超過 3 個月的患者；其中 1389 人每日給予 rosuvastatin 治療，對照 1384 人每日給予安慰劑；中位追蹤 3.8 年	兩組於死亡率、主要與次要終止點的統計上無顯著差異：(events per 100 patient-years) 1. 主要終止點：9.2 (治療組) vs 9.5 (安慰組) (HR 0.96, 95% CI 0.84-1.11) 2. 所有因素死亡：13.5 (治療組) vs 14.0 (安慰組) (HR 0.96, 95% CI 0.86-1.07)
4D 的事後分析 (2011, Marz et al.)	事後分析 4D 的研究結果	與 4D 相同	針對受試者 LDL 數值落在最高的 25% 的族群，atorvastatin 可以有意義地降低其複合主要終止點 (HR 0.69, 95% CI 0.48-1.00)、心因性死亡 (HR 0.58, 95% CI 0.34-0.99)、心因性猝死 (HR 0.48, 95% CI 0.35-0.94)、非致死性心肌梗塞 (HR 0.62, 95% CI 0.33-1.17)、所有心因性事件 (HR 0.68, 95% CI 0.47-0.98)、所有其他因素死亡 (HR 0.72, 95% CI 0.52-0.99)
SHARP (2011, Balgent et al.)	隨機分組，雙盲，安慰劑控制 主要終止點：因冠狀動脈疾病死亡、心肌梗塞、缺血性中風、血管再形成術 (revascularization)	3,023 位透析患者與 6,247 位沒有接受透析的患者；隨機分組為服用 simvastatin 加上 ezetimibe 與服用安慰劑兩組；中位追蹤 4.9 年	實驗組的主要動脈粥狀硬化事件 (major atherosclerotic events) 有 17% 的比例下降 (rate ratio 0.83, 95% CI 0.74-0.94, logrank P=0.002)

HR: Hazard Ratio.

與 LDL，進而降低心血管疾病的風險^{28,86-88}。Statins 對於慢性腎臟病患者的中風或是其腎臟功能的惡化則無明確的保護效果^{89,90}。

另外，基於接受腎臟移植者亦有較高的心血管疾病風險，有一個簡稱為 ALERT 的研究，將 2102 位接受腎移植者隨機分組為使用或不使用 fluvastatin，該研究追蹤 5~6 年後發現 fluvastatin 可降低 32% 的 LDL 數值。儘管使用 fluvastatin 的一組的心因性死亡與非致死性心肌梗塞的發生率較安慰劑組低，兩組於接受冠狀動脈介入治療術的比率與死亡率並無差別⁹¹。然而同一組研究者在 ALERT 結束之後，所有的被研究者共 1,652 人都給予 fluvastatin 治療，並且再追蹤 2 年後發現，fluvastatin 可以減低腎臟移植者發生第一次主要有害的心臟事件 (first major adverse cardiac event) 的風險⁹²。

最後需注意的是，某些 statins 使用於慢性腎臟病患者時，其副作用如肝功能異常與肌病變 (myopathy) 發生率會增加^{93,94}，因此需要根據患者的腎功能進行劑量調整，本文整理出 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 與 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 對於個別 statin 提出的劑量建議 (表二)^{95,96}，但這些劑

表二：整合 ACC/AHA 與 KDIGO 針對 statins 使用於成年慢性腎臟病患者的使用劑量建議 (mg/day)

Statin	eGFR* 屬於第 1 至第 2 期 (ACC/AHA 的建議)	eGFR 屬於第 3a 至 5 期，含接受血液透析與腎臟移植者 (KDIGO 的建議)
Lovastatin	40	無相關研究
Fluvastatin	80	80 (ALERT)
Atorvastatin	10~20	20 (4D)
Rosuvastatin	5~10	10 (AURORA)
Simvastatin/ Ezetimibe	沒有提出建議	20/10 (SHARP)
Pravastatin	40~80	40
Simvastatin	20~40	40
Pitavastatin	與無腎病者劑量相同	2

*eGFR: estimated glomerular filtration rate.

量建議多是依據以歐美人種為對象的臨床試驗結果所做成的建議，亞洲人種所需要的 statins 的有效劑量應較西方人為低⁹⁷⁻¹⁰²。

(二) 菸鹼酸 (Niacin or nicotinic acid)

由於菸鹼酸會有一些惱人的副作用，例如：臉部潮紅、皮膚搔癢、腹瀉、失眠等^{103,104}，且缺乏使用於慢性腎臟病患者的研究，臨床上較少被使用來改善慢性腎臟病患者的血脂異常。菸鹼酸透過抑制一個在肝臟中稱為 diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT 2) 的酵素來減低 TG 與 LDL 的生成，也可以透過減少細胞表面的 beta chain ATP 合成酶來減低肝臟對於 HDL 的清除¹⁰⁵。有研究指出，菸鹼酸加上 laropiprant (一種可減少菸鹼酸副作用的 prostaglandin D2 拮抗劑) 可以提高 20.0% 的 HDL、降低 19.8% 的非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL cholesterol) 與降低 25.8% 的 TG¹⁰⁶。

目前針對菸鹼酸是否能減低慢性腎臟病患者的血管疾病的大規模的研究證據不足，但仍有兩個研究的結果值得注意：(1) 一個稱為 AIM-HIGH 的隨機分組的研究，針對 3414 位有動脈粥狀硬化且已經使用 simvastatin (單獨使用或合併 ezetimibe) 控制 LDL 在 40~80 mg/dl，卻仍有較低的 HDL 或是較高的 TG 的研究對象，發現菸鹼酸加上 simvastatin 比起單獨使用 simvastatin 者有更高的 HDL 與更低的 TG，但是除了血脂數值上的改善，就降低心血管事件發生率而言，前組的臨床效益並沒有比較好¹⁰⁷；(2) 在 HPS2-THRIVE 的臨床試驗中發現將菸鹼酸與 laropiprant 加入以 statins 為基礎的降低 LDL 的治療，並沒有明顯降低重大心血管事件的發生，反而增加了得到藥物副作用的危險¹⁰⁸。總之，目前並沒有足夠的證據可以支持使用菸鹼酸來減低慢性腎臟病患的心血管疾病的風險。

(三) 纖維酸類 (Fibrates)

纖維酸類藥物可以降低血中 TG 與提高 HDL¹⁰⁹。然而，纖維酸類會減少腎臟血流與腎絲球過濾，並且多數是經由腎臟清除¹¹⁰，因

此目前使用該類藥物來改善慢性腎臟病患者的血脂異常仍有疑慮。雖然纖維酸類的使用者的血中肌酸酐 (creatinine) 會升高，一些大規模的臨床試驗研究與後設分析卻發現纖維酸類可以減低糖尿病患的蛋白尿的進展，這個現象可進而減少腎絲球過濾率高於 60 ml/min/1.73m² 的患者的重大心血管事件與心血管疾病死亡率，但對於中風的風險以及所有因素死亡率 (all-cause mortality) 並沒有影響^{108,111-113}。有研究也發現纖維酸類中的 fenofibrate 可以減少與微小血管病變相關之糖尿病併發症，進而改善蛋白尿、減緩視網膜病變進展與減少下肢截肢手術^{113,114}。然而一個搜集了多個隨機分組 (總共 117,411 個研究對象) 的後設分析發現纖維酸類並不能有意義地降低已經在使用 statins 的患者的所有因素死亡率、冠心症死亡率、心肌梗塞與中風的發生¹¹⁵。因此，除非有更強的證據出現，目前建議是在慢性腎臟病患者無法使用 statins 或是對於 statins 的耐受性不佳時，才考慮給予纖維酸類藥物治療血脂異常^{116,117}。須注意某些纖維酸類藥物應依照服用者腎功能調整，劑量如 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 所建議 (表三)¹¹⁷，以及 gemfibrozil 與 statins 併用時會干擾肝臟代謝 statins，增加肌肉病變的風險¹¹⁸。

(四) 膽固醇吸收抑制劑 (Ezetimibe)

Ezetimibe 選擇性地抑制 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) 蛋白質，進而調控了小腸細胞對於膽固醇的攝取。單獨使用 ezetimibe 時可以降低約 15% 的 LDL，與 statin (特別是

simvastatin) 合併使用時，可以再額外降低 25% 的 LDL。由於 ezetimibe 是透過腸道與肝臟來排除與代謝，因此使用於慢性腎臟病患者時不需調整劑量，而單獨使用 ezetimibe 時曾觀察到可使尿蛋白量減少¹¹⁹。根據 2015 年 IMPROVE IT 歷時六年並蒐集了 18,144 個患者的臨床試驗研究結果，statin 加上 ezetimibe 較諸單獨使用 statin 更能改善心血管疾病的預後¹²⁰。雖然慢性腎臟病患者並非 IMPROVE IT 的主要研究對象，但若同時參考本文先前提到的 SHARP 研究，或許可加強 simvastatin 加上 ezetimibe 使用於慢性腎臟病患者的證據。此外，SHARP 研究也發現使用 ezetimibe 加上 simvastatin 並無腎功能保護作用¹²¹。

(五) 膽酸結合樹脂 (Bile acid binding resins, BABR)

膽酸結合樹脂可以阻擾腸胃道中膽酸的再吸收，促使肝臟吸收更多膽固醇以製造膽酸，其約可降低 15~30% 的 LDL 數值，但在某些患者會增加血中 TG 的數值，因此通常不能用在 TG 偏高的患者。若單獨以膽酸結合樹脂改善血脂異常，患者通常需要服用較大劑量才有療效，不過由於膽酸結合樹脂常會引起腸胃道的副作用，因此使用者的用藥服從性通常不佳¹²²。膽酸結合樹脂理論上可以安全地使用在慢性腎臟病患者身上，因為其代謝與排除主要發生在腸道。但因為缺乏臨床證據證明其使用於慢性腎臟病患者的確切功效與安全性，應該盡量避免使用該類藥物於慢性腎臟病患者身上。

表三. KDOQI 針對纖維酸類藥物之最大建議劑量

藥物學名	依照 GFR (mL/min/1.73m ²) 數值之建議劑量 (mg)			
	>90	60-90	15-59	<15
Bezafibrate	200 tid	200 bid	200 qd	Avoid
Clofibrate	1000 bid	1000 qd	500 qd	Avoid
Ciprofibrate	200 qd	?	?	?
Fenofibrate	201 qd	134 qd	67 qd	Avoid
Gemfibrozil	600 bid	600 bid	600 bid	600 bid

GFR: glomerular filtration rate.

(六) 魚油 (Fish oil)

魚油或稱為 omega-3 多元不飽和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFA) 可以降低血液中 TG 的數值，但是否能在一般族群中降低心血管事件則仍有爭議。一個蒐集 20 個研究 (總共 68,680 個研究對象) 的後設分析中發現，魚油並沒有降低所有因素死亡率、心因性死亡、猝死、心肌梗塞或中風的危險¹²³。但是也有其它後設分析的研究認為，有心血管疾病病史的患者，攝取高量魚油可能可以降低心因性死亡、猝死、與心肌梗塞的發生¹²⁴。針對是否可以使用魚油來改善慢性腎臟病患者的血脂異常，進而減低心血管疾病的風險，也存有爭議。有一個歷時 8 週的小規模隨機分組研究，針對第三期慢性腎臟病患者使用魚油、輔酶 Q10、或是兩者都使用的群體進行研究，結果發現魚油可降低心律、血壓、與血中三酸甘油脂，研究者就此推論魚油可能可以降低中重度慢性腎臟病患者的心血管疾病的風險¹²⁵。另一個稱為 Blue Mountain Eye Study 的研究則蒐集了 2600 個研究對象，研究結果發現飲食中富含長鏈魚油與魚類的人群的慢性腎臟病盛行率較低，因此推論魚油可能在維持腎功能上扮演某些角色¹²⁶，這個研究結果似乎也暗示了使用魚油對於腎臟而言是安全無虞的。不過，也有研究發現魚油對於血液透析患者發生心血管事件 (除了心肌梗塞) 或死亡率並沒有保護作用¹²⁷。總括而言，魚油雖可輕易於飲食中攝取，但其確切降低慢性腎臟病患者發生心血管疾病的風險的效果不明，且曾有研究指出大量使用魚油會增加出血的風險¹²⁸⁻¹³⁰，由於慢性腎臟病患者有較高的出血的風險，其使用於慢性腎臟病患者的安全性仍舊有待大規模的隨機分組試驗來釐清。

四、慢性腎臟病患者之血脂異常之治療指引

美國國家腎臟基金會透過 KDOQI 於 2003 年所提出的指引，是最早針對慢性腎臟病患者的血脂異常所發表的系統性的臨床指引¹¹⁷。該指引針對成人慢性腎臟病患者的血脂肪控制的建議，有許多是根據 2001 年的 ATP III (Adult

Treatment Panel III) 指引所提出的。不過，該指引提出時並未有足夠之大型臨床試驗結果之佐證與支持，近年臨床照護上也較少參考其建議，因此本文以下僅針對最近 5 年內的歐美相關學會提出的指引進行討論。

(一) ACC/AHA 的指引 (2013, 2016)^{131,132}

ACC/AHA 於 2013 年提出的指引著重於臨床試驗上使用 statins 能降低動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 風險的 4 類族群：(1) 臨床上已經有 ASCVD 之病患；(2) 40 到 75 歲原發性 LDL 在 190mg/dL 以上之患者；(3) 40 到 75 歲患有糖尿病而 LDL 介於 70 至 189mg/dL 之間者；(4) 40 到 75 歲沒有 ASCVD 或糖尿病，LDL 介於 70 到 189mg/dL 而估計 10 年 ASCVD 風險 $\geq 7.5\%$ 的患者。對於慢性腎臟病患者的血脂異常則未提出有系統且針對性質的建議，尤其對已接受血液透析病患更是明確地表示“無建議” (no recommendation)。對此，該指引指出針對 statins 對與慢性腎臟病患者是否有益，應基於針對慢性腎臟病患者的大型研究結果，而不是只根據次分析的結果。

不過 ACC 於 2016 年的專家共識中，引用了 SHARP 與 AURORA 的結果，認為接受維持性透析 (特別是血液透析) 的患者是否該給予 statins 或其它 non-statin 藥物治療之決定應根據個別病人之預期壽命 (projected longevity) 與其他合併症所推定之潛在淨臨床效益 (potential net clinical benefits)。次外，該專家共識針對一種較新的 PCSK9 抑制劑則認為不應使用於透析患者。

(二) KDIGO 的指引 (2013)⁹⁶

2013 年的 KDIGO 指引與其他指引不同的是，該指引並沒有針對治療性的生活型態的手段 (therapeutic lifestyle measures) 提出任何系統性的建議，該指引認為這些手段只能降低少量的血脂肪，並且未被證實能改善預後。而針對慢性腎臟病成人患者的血脂異常的藥物治療，該指引並不建議以 LDL 的數值來決定哪些慢

性腎臟病患者該接受治療以及該如何治療，其理由是沒有足夠證據證明慢性腎臟病患者的 LDL 與他們的冠狀動脈疾病有密切的相關性；KDIGO 的指引主要是依據患者的冠狀動脈風險（大部份取決於年齡）與有關治療效益的研究證據所提出的。另外，由於目前大規模的隨機分組試驗多是針對 statins 所進行的研究，KDIGO 的指引也如同其它的指引，大半著重於 statins 的使用。相關之建議如下所述：

1. 患者年紀大於 50 歲且 eGFR < 60 ml/min/1.73 m²，但未接受長期透析治療或腎臟移植者，建議以 statins 或 statin/ezetimibe 治療；不過，由於沒有證據證實單獨使用 ezetimibe 可以改善相關的預後，因此不建議單獨使用 ezetimibe。

2. 患者年紀大於 50 歲且 eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²，但未接受長期透析治療或腎臟移植者，建議給予 statins 治療。

3. 慢性腎臟病患者年紀介於 18 至 49 歲且未接受長期透析治療或腎臟移植的慢性腎臟病患者，若同時有已知的冠狀動脈疾病（例如：心肌梗塞或冠狀動脈血管再形成術）、糖尿病、缺血性中風、或是估計 10 年內發生冠狀動脈疾病死亡或非致死性心肌梗塞的風險大於 10%，則建議給予 statins 治療。

4. 已經接受長期透析治療者，根據 4D、SHARP 與 AURORA 的結果，接受透析治療後才出現的高血脂不需給予 statins 或 statin/ezetimibe 治療；若患者在透析前已經在使用 statins，則建議繼續使用 statins，不需停藥。

表四：比較慢性腎臟病患者之血脂異常之治療指引

提出指引之學會	族群	慢性腎臟病之期別	治療建議
KDIGO 2013	50 歲 (含) 以上之成人	1-2	Statin
	18-49 歲成人且有下列任何一項狀況者： (1) 已知冠狀動脈疾病 (心肌梗塞或冠狀動脈再成形術) (2) 糖尿病 (3) 先前有缺血性中風 (prior ischemic stroke) (4) 估計 10 年發生冠心症死亡或非致死性心肌梗塞的風險高於 10%	3-5 (未接受血液透析)	Statin + Ezetimibe; Statin
	透析依賴之慢性腎臟病成人		Statin
	接受腎臟移植之成人	1-5	Statin
ACC/AHA 2013	有臨床動脈粥狀硬化心血管疾病的成人	1-5 (未接受血液透析)	建議高強度 (high-intensity) statin；若不適合使用高強度者，可以使用中等強度 (moderate-intensity)
	低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) ≥ 190 mg/dL 的成人		建議 10 年動脈粥狀硬化心血管疾病風險 ≥ 7.5% 者應使用高強度 statin；若不適合使用高強度者，可以使用中等強度
	40-75 歲成人，且有糖尿病與低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) 介於 70-189 mg/dL (無動脈粥狀硬化心血管疾病)		中等或高強度 statin
	40-75 歲成人，且 10 年動脈粥狀硬化心血管疾病風險 ≥ 7.5% 者 (無糖尿病或動脈粥狀硬化心血管疾病)		
	透析依賴之慢性腎臟病成人	5 (已接受血液透析或腹膜透析)	“無建議” (no recommendation)*

* ACC 於 2016 年的專家共識中，引用了 SHARP 與 AURORA 的結果，認為接受維持性透析 (特別是血液透析) 的患者是否該給予 statins 或其它 non-statin 藥物治療之決定應根據各別病人之預期壽命 (projected longevity) 與其他合併症所推定之潛在淨臨床效益 (potential net clinical benefits)。

5. 至於腎臟移植患者，KDIGO 根據 ALERT 的研究結果，建議 30 歲以上的腎臟移植患者應給予 statins 治療，而 30 歲以下且不具有傳統心血管疾病的危險因子的患者，可以選擇不使用 statins (因為 ALERT 並未納入 30 歲以下的腎臟宜之患者)。

但 KDIGO 與 KDOQI 的專家建議不甚相同。由於 50 歲(含)以上的慢性腎臟病患者(即使未曾有心肌梗塞或糖尿病，冠心症死亡與非致死性心肌梗塞)之每 1000 病人年(patient-years)的發生率仍超過 10，因此 KDIGO 建議 50 歲以上且 eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² (Stage G1, G2) 的患者，都應使用 statins；但 KDOQI 於 2015 年的評論則是建議此類族群還是依據專為一般族群所提出之血脂肪控制指引(如 ACC/AHA 指引)較為適合⁹⁵。關於 ACC/AHA 與 KDIGO 指引的比較，請見表四¹³³。

KDIGO 的其他較重要的建議包括：在慢性腎臟病患者身上不要同時使用 statins 與纖維酸類，以免增加副作用的發生；在空腹三酸甘油酯高於 500 mg/dL 的慢性腎臟病患者(包含已接受透析及腎移植者)，僅建議生活形態改變，而不建議使用藥物治療。

(三) 歐洲心臟醫學會與動脈粥狀硬化學會的指引 (2016)¹³⁴

歐洲心臟醫學會與動脈粥狀硬化學會(European Society of Cardiology [ESC] and the European Atherosclerosis Society [EAS])於 2016 年發表的針對血脂異常的治療建議中，針對促成心血管疾病的風險上，將第 3 期慢性腎臟病歸屬於高心血管風險(high total CV risk)，第 4~5 期之慢性腎臟病歸屬於非常高心血管風險(very high total CV risk)。該指引在 statins 的使用建議則是比照 KDIGO 所提出之建議。

結 論

雖然我們嘗試以最精簡的內容進行最詳盡的文獻回顧，但是針對臨床治療的部分，並未討論正在進行臨床人體實驗中的或是上市不久的新的治療方式(例如 evolocumba [一種

PSCK9 抑制劑])。另外，在進行文獻回顧的過程中，我們發現大部分的大型研究並不是以亞洲或是台灣地區的慢性腎臟病族群為研究對象，因此針對透過治療慢性腎臟病患者的血脂異常來減低心血管疾病的發生率與死亡率，現有針對西方人的大型研究所得到的研究結果是否能正確指引台灣的臨床工作者，或許還有一些值得討論與研究的領域。總括而言，以台灣的狀況來說，慢性腎臟病患者的心血管疾病死亡率約是一般非慢性腎臟病族群的心血管疾病死亡率的兩倍¹³⁵，因此預防心血管疾病的發生與改善其預後無疑是照護慢性腎臟病患者的重要課題之一。不過，若單只著眼於降低慢性腎臟病患者的心血管疾病的風險與死亡率，那麼除了矯正血脂異常之外，血糖與血壓的控制、血中鈣與磷異常濃度的矯正、以及慢性貧血的改善應該同等或甚至更為重要。最後，根據近幾年的臨床研究結果，應在慢性腎臟病的早期而非中末期開始治療血脂異常，早期介入治療才能更有效減少心血管疾病的發生與改善其預後。

參考文獻

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-9.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
3. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-15.
4. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Are conventional cardiovascular risk factors predictive of two-year mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 2001; 56: 221-30.
5. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
6. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-38.
7. Ikizler TA. Epidemiology of vascular disease in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20: 6-10.
8. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002; 15: 329-37.

9. Menon V, Wang X, Greene T, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 44-52.
10. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004; 24: 469-73.
11. Butler KG. Hemoglobin levels, cardiovascular disease, and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Case study of the anemic patient. *Nephrol Nurs J* 2002; 29: 189-92.
12. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 459-73.
13. Stevens LA, Levin A. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003; 12: 133-8.
14. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2011; 31: 189-96.
15. Martinez LO, Jacquet S, Esteve JP, et al. Ectopic beta-chain of ATP synthase is an apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis. *Nature* 2003; 421: 75-9.
16. Vaziri ND. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010; 20: S35-43.
17. Kim C, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 67: 1028-32.
18. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F262-72.
19. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
20. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381-7.
21. Shanahan CM, Croughamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011; 109: 697-711.
22. Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003; 108: 2751-6.
23. Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 287-96.
24. Pennell P, Leclercq B, Delahunty MI, Walters BA. The utility of non-HDL in managing dyslipidemia of stage 5 chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2006; 66: 336-47.
25. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol* 2013; 14: 132.
26. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S142-56.
27. Massy ZA, de Zeeuw D. LDL cholesterol in CKD--to treat or not to treat? *Kidney Int* 2013; 84: 451-6.
28. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645-51.
29. Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011; 21: 120-3.
30. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 56: 621-6.
31. Vaziri ND, Gollapudi P, Han S, et al. Nephrotic syndrome causes upregulation of HDL endocytic receptor and PDZK1-dependent downregulation of HDL docking receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3118-23.
32. Vaziri ND, Liang K. Up-regulation of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1769-75.
33. Cattran DC, Fenton SS, Wilson DR, Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis. *Ann Intern Med* 1976; 85: 29-33.
34. Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1653-61.
35. Weintraub M, Burstein A, Rassin T, et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients. *Kidney Int* 1992; 42: 1247-52.
36. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573-92.
37. Hörkkö S, Huttunen K, Korhonen T, Kesäniemi YA. Decreased clearance of low-density lipoprotein in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 561-70.
38. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial* 2009; 22: 644-51.
39. Wang X, Belani S, Coyne DW, et al. Very Low Density Lipoprotein Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 57-65.
40. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167-73.
41. Vaziri ND, Liang K. Down-regulation of VLDL receptor expression in chronic experimental renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 913-9.
42. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 854-8.
43. Vaziri ND, Liang K. Down-regulation of tissue lipoprotein lipase expression in experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1928-35.
44. Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 273: F925-30.
45. Sendak RA, Bensadoun A. Identification of a heparin-binding domain in the distal carboxyl-terminal region of lipoprotein

- lipase by site-directed mutagenesis. *J Lipid Res* 1998; 39: 1310-5.
46. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, et al. Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res* 2009; 50: 2524-31.
47. Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest* 1986; 78: 1287-95.
48. Ooi EM, Chan DT, Watts GF, et al. Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2011; 52: 794-800.
49. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIHBP1 expression. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 238-43.
50. Cheung AK, Parker CJ, Iverius PH. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney Int* 1996; 49: 1360-71.
51. Chu M, Wang AY, Chan IH, Chui SH, Lam CW. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci* 2012; 69: 99-102.
52. Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aarøe J, et al. Small dense LDL particles—a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 21.
53. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998; 39: 1263-73.
54. Williams PT, Superko HR, Haskell WL, et al. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 314-21.
55. Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, Otvos JD, Brown BG, Krauss RM. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014; 244: 713-20.
56. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 202: 582-8.
57. Florens N, Calzada C, Lyasko E, Juillard L, Soulage CO. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: A new class of uremic toxins. *Toxins (Basel)* 2016; 8: 367.
58. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 1071-82.
59. Pahl MV, Ni Z, Sepassi L, Morqdi H, Vaziri ND. Plasma phospholipid transfer protein, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyltransferase in end-stage renal disease (ESRD). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2541-6.
60. Kimura H, Miyazaki R, Suzuki S, Gejyo F, Yoshida H. Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 70-6.
61. Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Down-regulation of hepatic lecithin: cholesterol acyltransferase gene expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 2192-6.
62. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kamranpour N, Fogelman AM, Navab M. HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1149-56.
63. Moradi H, Pahl MV, Elahimehr R, Vaziri ND. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res* 2009; 153: 77-85.
64. Vaziri ND, Moradi H, Pahl MV, Fogelman AM, Navab M. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 2009; 76: 437-44.
65. Vaziri ND, Navab K, Gollapudi P, et al. Salutary effects of hemodialysis on low-density lipoprotein proinflammatory and high-density lipoprotein anti-inflammatory properties in patient with end-stage renal disease. *J Natl Med Assoc* 2011; 103: 524-33.
66. Mühlfeld AS, Spencer MW, Hudkins KL, Kirk E, LeBoeuf RC, Alpers CE. Hyperlipidemia aggravates renal disease in B6.ROP Os/+ mice. *Kidney Int* 2004; 66: 1393-402.
67. de Goeij MC, Rotmans JI, Matthijssen X, et al. Lipid levels and renal function decline in pre-dialysis patients. *Nephron Extra* 2015; 5: 19-29.
68. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3-11.
69. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
70. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
71. Baigent C, Landry MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
72. März W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316-25.
73. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 214-23.
74. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD004289.
75. Vaziri ND, Norris KC. Reasons for the lack of salutary effects of cholesterol-lowering interventions in end-stage renal disease populations. *Blood Purif* 2013; 35: 31-6.
76. Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 385-97.
77. Kumar S, Raftery M, Yaqoob M, Fan SL. Anti-inflammatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase

- inhibitors (statins) in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27: 283-7.
78. United States Renal Data System. The 2016 Annual Report, Chapter 9: Cardiovascular Disease in Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases* Am J Kidney Dis 2016; 69: S465-80.
79. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059-69.
80. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
81. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
82. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216-24.
83. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933-40.
84. Deedwania PC, Javed U. Statins in heart failure. *Cardiol Clin* 2008; 26: 573-87.
85. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 465-74.
86. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
87. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63.
88. 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: 3748-54.
89. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171-8.
90. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD007784.
91. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
92. Holdaas H, Fellström B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5: 2929-36.
93. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1553-68.
94. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1765-71.
95. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 354-66.
96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2013; 3: S259-305.
97. Saito Y, Goto Y, Nakaya N, et al. Dose-dependent hypolipidemic effect of an inhibitor of HMG-CoA reductase, pravastatin (CS-514), in hypercholesterolemic subjects. A double blind test. *Atherosclerosis* 1988; 72: 205-11.
98. Saito Y, Goto Y, Dane A, Strutt K, Raza A. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 329-36.
99. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-7.
100. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
101. Li YF, Feng QZ, Gao WQ, Zhang XJ, Huang Y, Chen YD. The difference between Asian and Western in the effect of LDL-C lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque: a meta-analysis report. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 6.
102. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789-99.
103. Boden WE, Sidhu MS, Toth PP. The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 141-58.
104. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Recent advances in niacin and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 239-45.
105. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B-6B.
106. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/ laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1959-70.
107. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
108. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014; 371: 203-12.
109. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2061-71.
110. Sica DA. Fibrate therapy and renal function. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 338-42.
111. Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Gemfibrozil for sec-

- ondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123-30.
112. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-90.
 113. Ting RD, Keech AC, Drury PL, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 218-25.
 114. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-244.
 115. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379.
 116. Guideline development group, Bilo H, Coentrão L, et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: ii1-142.
 117. KDOQI, III. Treating dyslipidemias. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 41: S39-58.
 118. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 3C-18C.
 119. Morita T, Morimoto S, Nakano C, et al. Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease. *Intern Med* 2014; 53: 307-14.
 120. Cannon CP, Blazing MA, Guigliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
 121. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1825-33.
 122. Lipsy RJ. Overview of pharmacologic therapy for the treatment of dyslipidemia. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 9-12.
 123. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024-33.
 124. Casula M, Soranna D, Catapano AL, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* 2013; 14: 243-51.
 125. Mori TA, Burke V, Puddey I, et al. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2009; 27: 1863-72.
 126. Gopinath B, Harris DC, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Consumption of long-chain n-3 PUFA, alpha-linolenic acid and fish is associated with the prevalence of chronic kidney disease. *Br J Nutr* 2011; 105: 1361-8.
 127. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, Christensen JH, OPACH Study Group, et al. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 780-6.
 128. Schmidt EB, Christensen JH, Aardestrup I, et al. Marine n-3 fatty acids: basic features and background. *Lipids* 2001; 36: S65-8.
 129. Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ* 2002; 166: 608-15.
 130. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, AHA Nutrition Committee, American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-2.
 131. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-934.
 132. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1785-1822.
 133. Lara K. American College of Cardiology – Lipid Management Guidelines for Adults with Chronic Kidney Disease, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/05/31/13/00/lipid-management-guidelines-for-adults-with-chronic-kidney-disease>, retrieved on 2017/11/29.
 134. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
 135. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371: 2173-82.

Management of Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Yen-Chang Chen^{1,3}, and Yung-Hsuen Hsu^{2,3}

¹Division of Chest Medicine, ²Division of Nephrology, ³Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital, Renai Branch

In general population, dyslipidemia has become a common health condition concerning the nutrition and metabolism. Chronic kidney disease (CKD) patients are observed to harbor dyslipidemia much more often than those with normal renal function. Therefore, based on the results of many clinical studies completed during the past decade, this article aims to conduct a systemic review on three fields: (1) the relationship between CKD and cardiovascular disease; (2) the effect of CKD on lipid metabolism; and (3) the current recommendations on the management of dyslipidemia in CKD patients. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 107-121)