

Dislipidemia associada à doença renal crônica – Revisão de literatura

Dyslipidemia associated to chronic kidney disease – Literature review

Franciane Santos Marques¹, Alysson Luiz Mendes da Silva², Ricardo David Couto^{3*}

¹Professora Adjunto. Departamento de Biofunção. Instituto de Ciências da Saúde. UFBA; ²Acadêmico do Curso de Farmácia. UFBA; ³Professor Associado. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Faculdade de Farmácia. UFBA

Resumo

Introdução: A doença renal crônica (DRC) está associada com o desenvolvimento precoce da doença cardiovascular e morte prematura, decorrente de distúrbios do metabolismo das lipoproteínas e outras alterações que contribuem para a disfunção endotelial e consequente desenvolvimento de quadros dislipidêmicos com aterosclerose acelerada. **Objetivo:** Neste trabalho serão discutidos aspectos das alterações no metabolismo lipídico secundário à DRC. **Metodologia:** Foram selecionados artigos originais e de revisão publicados entre 1993 e 2014, em duas bases de dados bibliográficos – Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed) e Portal de Periódicos CAPES. Foram selecionados quarenta e sete artigos para a redação deste trabalho. **Conclusão:** Embora a dislipidemia seja um distúrbio observado na DRC, ainda existem diversos pontos-chave da regulação do metabolismo lipídico que necessitam ser esclarecidos. Assim, novos estudos deverão ser realizados para melhor compreensão do desenvolvimento da dislipidemia em paralelo ao avanço da doença renal crônica.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Dislipidemias. Doenças cardiovasculares. Lipoproteínas.

Abstract

Introduction: The Chronic kidney disease (CKD) is associated with early development of cardiovascular disease and premature death caused by disorders of lipoprotein metabolism, and other changes that contribute to endothelial dysfunction, consequent development of dyslipidemia and accelerated atherosclerosis frames. **Objective:** This paper will discuss aspects of lipid metabolism changes secondary to CKD. **Methodology:** Were used some original and review articles published between 1993 and 2014 in two bibliographic databases – Literature of International Health Sciences (Pubmed) and CAPES Portal Journals. Forty-seven articles were selected to the work writing. **Conclusion:** Although dyslipidemia is a disturbance observed in CKD condition, still existing several key points of lipid metabolism regulation that need to be clarified. Thus, further studies are needed in order to better understand the development of dyslipidemia in parallel to the progress of chronic kidney disease.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic. Dyslipidemias. Cardiovascular diseases. Lipoproteins.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela redução da função glomerular – taxa de filtração glomerular (TFG) < 60mL/min/1,73m² – e/ou lesão renal evidenciada pela presença de albuminúria ou proteinúria por pelo menos três meses^{1,2}. Diversos estudos têm demonstrado que a redução da TFG e aumento da albuminúria estão associados com o aumento da incidência da doença cardiovascular (DCV)³.

A principal causa de morte e hospitalização em pacientes com doença renal crônica é a DCV e, neste caso, os fatores e marcadores que contribuem para desencadeamento da DCV se caracteriza pela presença de distúrbios hemodinâmicos e alterações metabólicas que induzem o remodelamento do endotélio das artérias. Um dos princi-

pais distúrbios no processo de remodelagem do endotélio vascular é a calcificação que está intimamente ligada a alterações no metabolismo do cálcio como consequência da DRC^{4,5}. Também é observada a presença de distúrbios no metabolismo das lipoproteínas⁶, pois, apesar da concentração sérica do colesterol se apresentar entre os valores de referência, o paciente renal crônico apresenta a tríade aterogênica: hipertrigliceridemia, aumento sérico do colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) e redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), além de alterações qualitativas destas partículas, assim como alterações no metabolismo das apolipoproteínas A e B^{7,8}.

O aumento sérico dos triglicérides é a anormalidade quantitativa mais comum na DRC⁹. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento dessa hipertrigliceridemia ainda não foram elucidados, no entanto, diversos trabalhos têm demonstrado que a redução das atividades das lipases lipoproteica e hepática provocam diminuição do clearance (depuração/remoção) das lipoproteínas ricas em

Correspondente / Corresponding: *Ricardo David Couto, Laboratório de Bioquímica Clínica, sala nº 256, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Campus Universitário de Ondina, Rua Barão de Jeremoabo, nº 147, Ondina, Salvador - Bahia, CEP. 40.170-115.rdc@ufba.br; Tel/Fax. (071) 3283-6952/6900.

triglicérides presentes no compartimento plasmático dessa população^{10,11}. Além disso, do ponto de vista qualitativo as lipoproteínas ricas em triglicérides circulantes possuem maior quantidade de apolipoproteína CIII (apo CIII)¹².

Ainda existem poucas possibilidades de tratamento para retardar a evolução da DRC e reduzir a morbidade e mortalidade por doença cardiovascular^{8,13}. Diversos estudos têm demonstrado que os hipolipemiantes utilizados para tratar a dislipidemia clássica podem reduzir de forma estatisticamente significativa a mortalidade por doenças cardiovasculares, embora, ainda não esteja esclarecido (por falta de estudos controlados com seguimento longo) se estes tratamentos também são eficazes para pacientes com dislipidemia urêmica¹².

O objetivo dessa revisão é comentar aspectos importantes sobre alterações no metabolismo lipídico observados na DRC e sua implicação no desenvolvimento precoce da DCV.

A elevação do risco cardiovascular na doença renal crônica

A DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade dos pacientes portadores de doença renal crônica. Apesar de alguns pacientes com DRC desenvolverem doença renal em estágio final (DREF), a maioria deles morrem de DCV antes mesmo de chegar ao estágio final da doença renal^{7,14,15}. A dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, hipertensão, idade avançada e sexo masculino são fatores de risco clássicos para o desenvolvimento de DCV. Existem controvérsias de como a DRC aumenta o risco de desenvolvimento de DCV, e ainda assim, o risco individual do doente renal crônico é bastante heterogêneo, sendo dependente do grau da disfunção renal e etiologia da doença⁴. Neste aspecto, para a população geral tem sido documentado que a hipercolesterolemia, aumento da pressão arterial e do índice de massa corpórea não estão associados, de forma consistente, com morte por evento cardíaco agudo⁵. Entretanto, alguns biomarcadores para elevação do risco cardiovascular têm sido sugeridos na DRC, dentre eles, indicadores de desnutrição, hipalbuminemia, anemia, elevação do fibrinogênio, *stress* oxidativo e a inflamação. Nos últimos anos, o *stress* oxidativo e a inflamação têm obtido atenção especial no desenvolvimento de DCV secundária a DRC^{4,6,16}. Parekh *et al.*¹⁷, demonstraram em estudo de corte prospectivo que pacientes em diálise com elevados níveis de proteína C reativa e interleucina – 6 (IL-6) tinham maior risco

de morte súbita (cardíaca) do que aqueles com menor concentração sérica destes marcadores.

A progressiva redução da função renal pode levar ao acúmulo de toxinas urêmicas, as quais podem agravar o *stress* oxidativo e a inflamação, contribuindo assim com a consequente disfunção endotelial e aterosclerose. O mecanismo de *stress* oxidativo na uremia pode envolver a ativação de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, espécies reativas de oxigênio e mieloperoxidase (MPO). Existem evidências substanciais de que os oxidantes produzidos pela ação da MPO possuem papel chave na modificação das partículas da lipoproteína de baixa densidade (LDL), aumento da taxa de oxidação, e da lipoproteína de alta densidade (HDL), alteração funcional, com consequente formação da placa de ateroma em humanos. A MPO é sintetizada por polimorfonuclear neutrófilos, monócitos/macrófagos e a sua liberação pelos leucócitos durante a sessão de hemodiálise parece dar início à lesão endotelial em indivíduos com DREF^{13,18}.

Dislipidemia urêmica

A dislipidemia urêmica é uma complicação da DRC que se diferencia profundamente da dislipidemia na população geral, dada a sua complexidade, pois ela é caracterizada (principalmente) pelos baixos níveis séricos do HDL-C e aumento sérico dos triglicérides ao invés do aumento do colesterol total e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)⁸. Contudo, um ensaio clínico randomizado realizado por Wanner *et al.*¹⁹ com pacientes em hemodiálise (HD), entre os quais a média de incidência anual de infarto agudo do miocárdio ou morte por doença arterial coronariana era de 8,2% por ano, falhou em demonstrar o benefício da redução dos níveis séricos do LDL-C nos pacientes em hemodiálise, sugerindo que a redução sérica do HDL-C, ao invés do aumento do LDL-C, possa ser possível marcador da dislipidemia na DRC.

Embora a natureza da dislipidemia possa ser significativamente influenciada por diversos fatores intrínsecos (proteinúria nefrótica, doenças concomitantes como o diabetes mellitus e as alterações hereditárias do metabolismo lipídico) ou fatores extrínsecos (eritropoetina, esteroides e inibidores de calcineurina)^{20,21}, a dislipidemia urêmica está associada à contínua e importante desregulação de enzimas-chave participantes do metabolismo da HDL e de lipoproteínas rica em triglicérides, resultando em deficiência da HDL e hipertrigliceridemia²¹⁻²³, conforme mostrado na Figura 1, os mecanismos gerais envolvidos na dislipidemia urêmica.

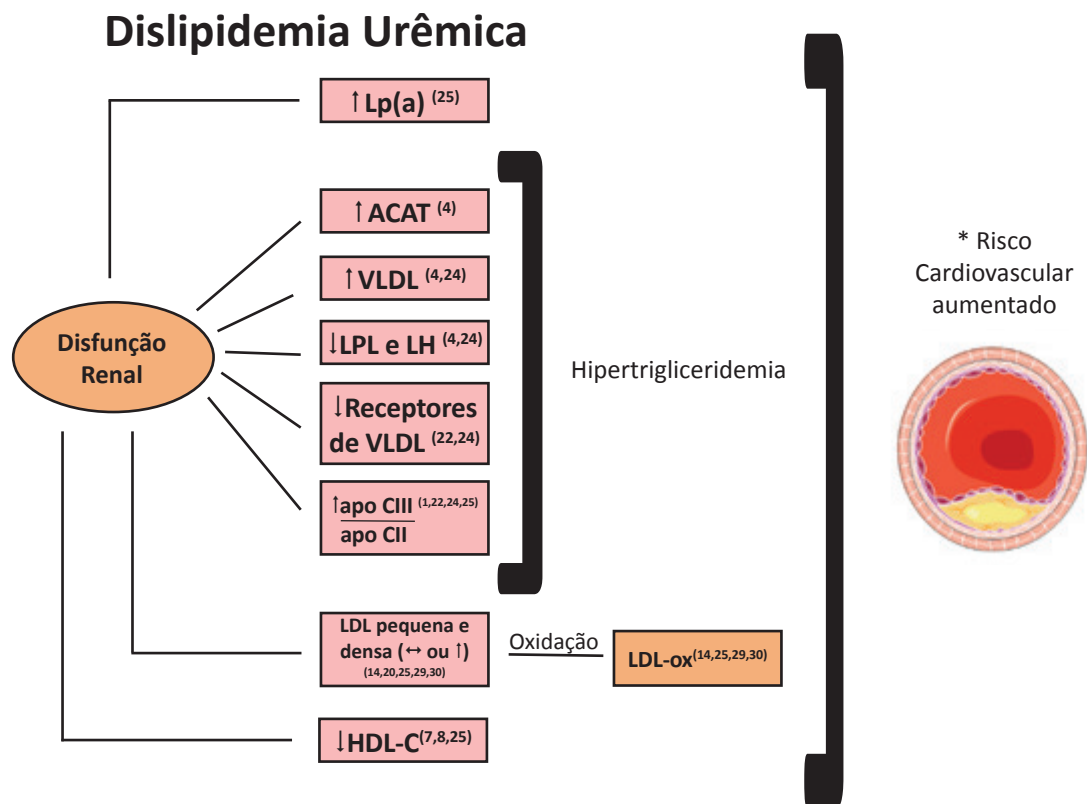


Figura 1 – Dislipidemia urêmica e risco cardiovascular

Legenda: Lipoproteína (a) [Lp(a)]; acil- CoA: colesterol aciltransferase (ACAT); lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL); lipoproteína lipase (LPL); lipase hepática (LH); apolipoproteína CIII (apo CIII); apolipoproteína CII (apo CII); lipoproteína de baixa densidade (LDL); colesterol de Lipoproteína de alta densidade (HDL-C); lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox).

Fonte: Diagrama autoral ilustrado *(SERVIER⁴⁸)

Triglicérides e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)

A hipertrigliceridemia e o aumento da concentração sérica da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) persistem em diversas fases da insuficiência renal, em especial, na DREF e naqueles pacientes em diálise peritoneal. A hipertrigliceridemia reflete o aumento da síntese hepática e decréscimo do catabolismo da VLDL e seus remanescentes (β -VLDL), devido à diminuição da atividade das enzimas lipolíticas, dentre elas, lipoproteína lipase (LPL) e lipase hepática^{4,24}, assim como a regulação para baixo (*downregulation*) dos receptores de VLDL no tecido adiposo, músculo esquelético e cardíaco^{22,25}, além do aumento plasmático da relação apo CIII (inibidor de LPL) e apo CII (ativador de LPL)^{1,22,24,26}, devido à redução da expressão hepática²⁴ e perda urinária da apo CII na DRC¹.

A elevação dos triglicérides (TG) também reflete a regulação para cima (*upregulation*) da acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT) hepática, proteína de transferência que auxilia nos hepatócitos com a incorporação de TG na lipoproteína VLDL, o decréscimo do catabolismo do TG induz ao acúmulo de partículas de LDL pequenas e densas,

em função da elevada atividade da lipase hepática (LH). O comprometimento metabólico decorrente da DRC, em parte, pode provocar modificações pós – tradicionais das apolipoproteínas como oxidação, glicação, nitração e carbamilação⁴. De acordo com Lacquaniti *et al*²⁰, o *downregulation* de diversos genes, juntamente com a modificação da composição das lipoproteínas e o efeito inibitório de várias toxinas urêmicas presentes na DRC, representam mecanismos fisiopatológicos importantes da hipertrigliceridemia na doença renal.

Colesterol e Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Cerca de 90% do colesterol endógeno é sintetizado para atender as necessidades fisiológicas, no entanto essa macromolécula pode também ser obtida a partir da dieta. A enzima hidróxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) regula síntese do colesterol^{24,25}. Apesar dos níveis do colesterol total se apresentar entre os valores de normalidade na DRC²¹, Chmielewski *et al.*²⁵ demonstraram em ensaio experimental que a expressão gênica e a atividade da HMG-CoA redutase se encontrava significativamente aumentada em ratos nefrectomizados. Entretanto, outros estudos demonstraram que apenas

quando a doença renal cursa com proteinúria nefrótica há significativo *upregulation* da HMG-CoA redutase²⁴.

A apolipoproteína B100 (apo B) é sintetizada no fígado e faz parte de modo predominante das principais frações lipoproteicas consideradas aterogênicas (VLDL, IDL e LDL), cuja concentração de colesterol é variável. A apo B é essencial para ligação das partículas de LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDL nas células, e desta forma, o excesso de apo B caracteriza um fator desencadeante para processo aterogênico^{27, 28}.

Segundo Varizi²⁴, em modelo murino, partículas de LDL ricas em ésteres de colesterol são retiradas da circulação via receptor de LDL (LDL-r) no fígado e tecidos periféricos. Estudos têm demonstrado que a quantidade de LDL-r no início da glomeruloesclerose se encontra inalterada, porém, com significativa redução após o seu desenvolvimento, além da presença de proteinúria acentuada. Esse quadro conforme o autor tem como efeito a indução de hipercolesterolemia grave.

Na DRC a concentração sérica do LDL-C está usualmente entre os valores de referência ou discretamente reduzido. Do ponto de vista qualitativo, a LDL se apresenta em seu subtipo pequeno e denso^{14, 20, 26, 29, 30}, a qual possui alto poder de penetração na parede vascular, e neste local, sofre oxidação (LDL-ox) sendo endocitado por macrófagos via receptores *scavenger*, dentre eles, SR-AI (*scavenger receptor class AI*) e LOX-1 (*lectin-like oxidized LDL receptor-1*), processo que pode dar início a formação de células espumosas, desencadeando o processo aterosclerótico^{14, 26, 29, 30}.

A hiperlipidemia pode acelerar a evolução da doença renal por diversos mecanismos: reabsorção de ácidos graxos, fosfolípidios e colesterol contido no filtrado protéico tubular (albumina e lipoproteínas) podem estimular inflamação tubulointersticial, formação de células espumosas e lesão tecidual²⁰. Outro aspecto relevante é que o acúmulo de lipoproteínas no mesângio glomerular promove produção de matriz extracelular e glomeruloesclerose com lipoproteínas oxidadas e nativas, especialmente a LDL, que em cultura de células mesangiais estimula a produção de citocinas pró-inflamatória que podem levar ao recrutamento e ativação de macrófagos circulantes e residentes³¹.

A nefrotoxicidade lipídica vem sendo investigada por diversos autores. Hattori et al.³² induziram hipercolesterolemia em ratos e observaram lesão no tecido renal. A alimentação dos animais rica em colesterol conduziu a formação e infiltração de células espumosas com desenvolvimento de destruição glomerular. Em similar modelo animal, Joles et al.³³ concluiu que a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia estavam associadas à severa lesão de podócitos e células tubulointersticiais. Apesar disso, resultados em humanos ainda são controversos, pois de acordo com Chawla et al.³⁴ em estudo de corte com 840 pacientes portadores de DRC que foram acompanhados por um período médio de 10 anos, não foi encontrado significativa correlação entre hiperlipidemia e doença

renal. No entanto, Chen et al.²³ analisaram pacientes com doença renal em estágios 3-5 incluindo diabéticos e não diabéticos, verificando que o aumento do colesterol total, LDL-C e não-HDL-C foi associado a progressão da doença renal.

Lipoproteína de alta densidade (HDL)

A HDL possui estrutura complexa e faz parte de um grupo de partículas bastante heterogêneo com relação ao tamanho, composição e funcionalidade³⁵. A existência de subpopulações distintas da HDL é consistente com o fato de essas partículas exercerem várias funções biológicas (antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptóticas, anti-trombóticas e anti-infecciosas)^{36, 37}. Essas subpopulações podem ser identificadas de acordo com suas propriedades físico-químicas, incluindo tamanho, forma, densidade e carga, sendo possível também reclassificá-las de acordo com a presença de diferentes proteínas de transferência, enzimas, apolipoproteínas e conteúdo lipídico³⁸ e pelo uso das técnicas de eletroforese bidimensional associada a *western blotting*. A HDL pode ser subdividida em larga (maior diâmetro), rica em colesterol (HDL_{2a} e HDL_{2b}) e pequena, pobre em colesterol, (HDL_{3a}, HDL_{3b}, HDL_{3c}, pré-β-HDL e pré-β₂-HDL)³⁹. As alterações nas concentrações plasmáticas de TG podem modificar a maturação da HDL. Gou et al.⁴⁰ observaram redução do tamanho da HDL em indivíduos hipertrigliceridêmicos do sexo masculino em comparação ao grupo controle (normolipêmicos). A HDL protege contra a aterosclerose a partir de diversos mecanismos, dentre eles: (a) possui na sua constituição enzimas antioxidantes – paraoxonase e glutathione peroxidase – que inibem a oxidação de lipoproteínas e lipídios; (b) remove e elimina o excesso de colesterol via apolipoproteína AI (apo AI) e lecitina colesterol aciltransferase (LCAT); (c) suprime resposta inflamatória via captação e eliminação de endoxinas e fosfolípidios oxidados por ação da apo AI e antioxidação da LDL; (d) ação antitrombótica através da atividade da enzima acetil-hidrolase do fator ativador de plaquetas (PAF-AH), que é potente inibidora da agregação plaquetária; (e) pela capacidade de remover o colesterol de macrófagos ligados ao endotélio, processo dependente de proteínas específica conhecida como ATP *binding cassette transporter* A1 (ABCA-1), iniciando o transporte reverso de colesterol⁴¹. No processo aterosclerótico a HDL possui “papel” importante por limitar a modificação ou oxidação de lipídios e/ou lipoproteínas, além de remover o colesterol e fosfolípidios dos tecidos periféricos retornando-os ao fígado para ser excretado pela via biliar e fecal – processo conhecido como transporte reverso³⁰.

Alterações na constituição da HDL provocam distúrbios funcionais desta lipoproteína. A anormalidade lipídica mais frequentemente observada é o aumento dos triglicérides e redução dos fosfolípidios na partícula da HDL. Esta situação é observada nos casos de hipertrigliceridemia associada com a diminuição da atividade da lipase lipoprotéica, LH e LCAT ou na alteração combinada destas enzimas, bem como em outros mecanismos que resultem

na diminuição sérica da HDL^{42,43}. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram a relação inversa entre HDL-C e a progressão da aterosclerose, aumentando o risco de DCV na população geral^[44,45]. Alterações na composição lipídica do core da HDL, como por exemplo, a substituição de ésteres de colesterol por triglicérides é conhecida por alterar a estabilidade da apo AI pela modificação do domínio C-terminal desta apolipoproteína. Esta porção proteica é fundamental para a HDL interagir com os receptores celulares^[36]. A apo AI é a apolipoproteína mais abundante da HDL. Alguns estudos sugerem que a apo AI possui maior capacidade de prever doença cardiovascular do que as concentrações séricas do HDL-C, pelo fato de traduzir o metabolismo da HDL. Assim a apo AI surge como proposta de ser um novo biomarcador de risco DCV^[46].

Lipoproteína (a)

A Lipoproteína (a) [Lp(a)] possui estrutura similar a LDL, contudo apresenta adicional a sua estrutura apo (a), a qual está ligada por pontes dissulfeto à apo B^{25,47}. Tem sido observado elevados níveis de Lp(a) na DRC, especialmente, em síndromes nefróticas e na população de pacientes mantidos em diálise peritoneal. Ainda não foi bem elucidado o mecanismo fisiopatológico responsável pelo aumento da Lp(a) na DRC²⁵. Todavia, níveis elevados de concentração de Lp(a) já foram detectados na veia renal e na aorta ascendente, bem como a identificação de fragmentos da apo AI na urina, sugerindo papel importante do rim no catabolismo da Lp(a)^{19,25,30}.

CONCLUSÃO

As alterações do metabolismo lipídico decorrentes da DRC ainda não são bem compreendidas em relação aos possíveis mecanismos associados às alterações metabólicas que levam a dislipidemia urêmica e sua implicação no desenvolvimento precoce da DCV. A falta de informação necessária ao entendimento desses mecanismos demonstra a necessidade de estudos mais completos para melhor acompanhar o avanço da dislipidemia conjuntamente à progressão dos estágios da DRC.

REFERÊNCIAS

- SHOJI, T. et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. **J. Atheroscler. Thromb.**, Tokyo, v. 19, n. 4, p. 299-315, 2011.
- LEVEY, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney Int.**, New York, v. 80, n. 1, p. 17-28, Jul. 2010.
- SAID, S.; HERNANDEZ, G. T. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. **J. Nephropathol.**, Iran, v. 3, n. 3, p. 99-104, Jul. 2014.
- YAMAMOTO, S.; KON, V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, Philadelphia, v. 18, n. 3, p. 181-188, 2009.
- TZOTZAS, T.; EVANGELOU, P.; KIORTSIS, D. N. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. **Obes Rev.**, Oxford, v. 12, n. 5, p. 282-289, 2011.
- YAO, Q. et al. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. **Scand. J. Urol. Nephrol.**, Stockholm, v. 38, n. 5, p. 405-416, 2004.
- GUGLIUCCI, A.; KOTANI, K.; KIMURA, S. Paraoxonase 1 in chronic kidney failure. **J. Lipids** (online), Cairo, v. 2012, Article ID 726048, 10 p., 2012.
- SCHLITT, A. et al. Phospholipid transfer protein in hemodialysis patients. **Am. J. Nephrol.**, Basel, v. 27, n. 2, p. 138-143, 2007.
- NITTA, K. Dyslipidemia and Chronic Kidney Disease. In: ARICI, M. (Ed.). **Management of Chronic Kidney Disease: a clinicians guide (E-book)**. London: Elsevier, 2014. p. 71-82.
- JOVEN, J. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. **Kidney Int.**, New York, v. 43, n. 2, p. 410-418, 1993.
- GUPTA, K. L.; MAJUMDAR, S.; SAKHUJA, V. Postheparin lipolytic activity in acute and chronic renal failure. **Ren. Fail.**, London, v. 16, n. 5, p. 609-615, 1994.
- AL-HWIESH, A. Study of Lipid Abnormalities in Patients Maintained on Haemodialysis or Automated Peritoneal Dialysis in the Eastern Province of Saudi Arabia. **OMICS**, New York, v. 1, n. 7, p. 1-7, 2012.
- SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. E. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. **Circulation.**, Dallas, v. 116, n. 1, p. 85-97, 2007.
- TSIMIHODIMOS, V.; MITROGIANNI, Z.; ELISAF, M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. **Open Cardiovasc. Med. J.**, Hilversum, v. 5, p. 41-48, 2011.
- CHU, M. et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. **Br. J. Biomed Sci.**, London, v. 69, n. 3, p. 99-102, 2012.
- CHADE, A. R.; LERMAN, A.; LERMAN, L. O. Kidney in early atherosclerosis. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 6, p. 1042-1049, 2005.
- PAREKH, R. S. et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. **Kidney Int.**, New York, v. 74, n. 10, p. 1335-1342, 2008.
- COHEN TERVAERT, J. W. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. **Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.**, Amsterdam, v. 27, n. 1, p. 33-44, 2013.
- WANNER, C. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 353, n. 3, p. 238-248, 2005.
- LACQUANITI, A. et al. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. **Kidney Blood Press Res.**, Basel, v. 33, n. 2, p. 100-110, 2010.
- KEANE, W. F, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. **J. Atheroscler Thromb.**, Tokyo, v. 20, n. 2, p. 123-133, 2013.
- VAZIRI, N. D.; NORRIS, K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. **Blood Purif.**, Basel, v. 31, n. 1-3, p. 189-196, 2011.
- CHEN, S. C. et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. **PLoS ONE**. (Online), San Francisco, v. 8, n. 2, e55643, 2013.
- VAZIRI, N. D. Causes of Dysregulation of Lipid Metabolism in Chronic Renal Failure. **Semin. Dial.**, New York, v. 22, n. 6, p. 644-651, 2009.

25. CHMIELEWSKI, M. Lipid disorders in chronic kidney disease: reverse epidemiology and therapeutic approach. **J. Nephrol.**, Milano, v. 21, n. 5, p. 635-644, 2008.
26. KWAN, B. C. et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 18, n. 4, p. 1246-1261, 2007.
27. WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **J. Intern. Med.**, Oxford, v. 255, n. 2, p. 188-205, 2004.
28. BRASCHI, S. et al. The expression of apolipoprotein B epitopes is normal in LDL of diabetic and end-stage renal disease patients. **Diabetologia.**, Berlin, v. 49, n. 6, p. 1394-1401, 2006.
29. DIEPEVEEN, S. H. et al. Cholesterol in end-stage renal disease: the good, the bad or the ugly? **Neth. J. Med.**, Amsterdam, v. 66, n. 2, p. 53-61, 2008.
30. MORADI, H. et al. Reverse Cholesterol Transport Pathway in Experimental Chronic Renal Failure. **Am. J. Nephrol.**, Basel, v. 30, n. 2, p. 147-154, 2009.
31. VAZIRI, N. D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. **Am. J. Physiol. Ren. Physiol.**, Bethesda, v. 290, n. 2, p. F262-272, 2006.
32. HATTORI, M. et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. **Kidney Int., Suppl.**, New York, v. 71, n. 3, p. S47-50, 1999.
33. JOLES, J. A. et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 11, n. 4, p. 669-683, 2000.
34. CHAWLA, V. et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in non-diabetic chronic kidney disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 5, n. 9, p. 1582-1587, 2010.
35. YAZDANYAR, A.; YEANG, C.; JIANG, X-C. Role of Phospholipid Transfer Protein in High-Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport. **Curr. Atheroscler. Rep.**, Philadelphia, v. 13, n. 3, p. 242-248, 2011.
36. KONTUSH, A.; CHAPMAN, M. J. Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? **Nat. Clin. Pract Cardiovasc. Med.**, London, v. 3, n. 3, p. 144-153, 2006.
37. PODREZ, E. A. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Oxford, v. 37, n. 7, p. 719-725, Jul. 2010.
38. LEANÇA, C. C.; PASSARELLI, M, Nakandakare ER, Quintão ECR. HDL: o yin-yang da doença cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 54, n. 9, p. 777, 2010.
39. TIAN, L. et al. Characteristics of high-density lipoprotein subclasses distribution for subjects with desirable total cholesterol levels. **Lipids Health Dis.** (online), London, v.10, n. 64, p. 1-9, 2011.
40. GOU, L. et al. Alterations of high-density lipoprotein subclasses in endogenous hypertriglyceridemia. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 150, n. 5, p. 1039-1045, 2005.
41. LIMA, ES.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, p. 169-178, 2006.
42. SVIRIDOV, D. et al. Antiatherogenic functionality of high density lipoprotein: how much versus how good. **J. Atheroscler. Thromb.**, Tokyo, v. 15, n. 2, p. 52-62, 2008.
43. HOLZER, M. et al. Uremia alters HDL composition and function. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 22, n. 9, p. 1631-1641, 2011.
44. KAYSEN, G. A. Lipid and Lipoprotein Metabolism in Chronic Kidney Disease. **J. Renal Nutr.**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 73-77, 2009.
45. WEICHHART, T. et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 23, n. 5, p. 934-947, 2012.
46. Van der STEEG, W. A. et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 51, n. 6, p. 634-642, 2008.
47. RIBEIRO, S. et al. Oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a) levels in chronic kidney disease patients under hemodialysis: influence of adiponectin and of a polymorphism in the apolipoprotein(a) gene. **Hemodial. Int.**, Milton, v. 16, n. 4, p. 481-490, 2012.
48. SERVIER MEDICAL ART. **Slide kit servier medical art. Artères – athérombose.** France, [2014]. Disponível em: <<http://smart.servier.fr/slidekit/?item=110>>. Acesso em: 01 nov. 2014.

Submetido em: 06.11.2014

Aceito em: 10.12.2014