

肾移植术后血脂代谢异常的危险因素及治疗进展

张克勤*, 蒋金勇

重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心, 重庆

收稿日期: 2025年1月26日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘要

血脂代谢异常是肾移植术后常见的并发症, 可导致心血管疾病, 严重影响患者及移植物存活。肾移植术后免疫抑制剂的使用可能是导致血脂异常的主要原因。降脂的目标为低密度脂蛋白胆固醇, 他汀类药物为一线降脂药物, 其次是与依折麦布联合使用。然而, 应考虑他汀类药物与免疫抑制剂之间的药物相互作用。一些新型降脂药物, 如PCSK9抑制剂、血管生成素样蛋白3 (ANGPTL3)和载脂蛋白C3 (apoC3)抑制剂, 可有效降低低密度脂蛋白胆固醇和心血管疾病风险, 并可能成为对他汀类药物耐药或不耐受的肾移植受者有前景的降脂方案。本文就肾移植术后血脂紊乱的危险因素、当前及未来治疗进展作一综述。

关键词

肾移植, 血脂代谢异常, 免疫抑制剂, 药物相互作用, 治疗, 综述

Risk Factors and Treatment Progress of Dyslipidemia after Kidney Transplantation

Keqin Zhang*, Jinyong Jiang

Urology and Nephrology Center of The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 26th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Dyslipidemia is a common complication after kidney transplantation, which can lead to cardiovascular disease and seriously affect patient and graft survival. The use of immunosuppressive drugs after kidney transplantation may be the main cause of dyslipidemia. The target for lipid lowering is

*通讯作者。

LDL cholesterol, and statins are first-line lipid-lowering agents, followed by combination with ezetimibe. However, drug interactions between statins and immunosuppressants should be considered. Some novel lipid-lowering agents, such as PCSK9 inhibitors, angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) and apolipoprotein C3 (apoC3) inhibitors, are effective in lowering LDL cholesterol and cardiovascular disease risk and may be promising lipid-lowering regimens for kidney transplant recipients who are resistant or intolerant to statins. This article provides a review of risk factors, current and future therapeutic advances in dyslipidemia after kidney transplantation.

Keywords

Kidney Transplantation, Dyslipidemia, Immunosuppression, Drug Interactions, Treatment, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概括

相对于透析而言, 肾移植(Kidney Transplantation, KT)为终末期肾病患者提供了更高的生存率和生活质量。心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)仍然是肾移植受者死亡的主要原因之一, 不断影响着肾移植受者的长期预后。尽管肾移植极大地改善了终末期肾病患者的心脏负担, 但一般移植后特异性的心脏代谢风险因素会加速 CVD 的进展, 作为传统风险因素的血脂代谢异常也包含在其中[1]。因此, 对这些风险因素进行早期识别并干预对于改善肾移植受者长期预后和减少 CVD 死亡至关重要。

肾移植术后血脂异常是非常普遍的, 大多数肾移植受者的血脂异常出现在移植后早期(通常为移植后 3~6 月), 并且可以持续存在 10 年甚至更长[2]。实际上, 近一半的肾移植受者低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平大于 2.6 mmol/L [3]。

2. 肾移植受者术后发生血脂代谢异常的危险因素

肾移植术后血脂代谢异常类型主要表现为高 LDL-C, 高总胆固醇(total cholesterol, TC)、高血浆甘油三酯(triglyceride, TG), 低高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。肾移植术后血脂代谢的生理病理都不同于慢性肾脏病时期, 其具体涉及的机制复杂且多变, 主要包括生活方式、饮食习惯、体力活动不足、肥胖、移植后新发糖尿病等, 而部分免疫抑制剂的使用可能是肾移植后血脂代谢异常的主要原因。

2.1. 钙调磷酸酶抑制剂(CNI)

环孢菌素 A 呈剂量依赖性地增加血浆脂质: ① 通过增强肝脂肪酶活性从而增加游离脂肪酸的形成、降低脂蛋白脂肪酶活性从而减少循环 TG 的清除。② 增加前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin 9 型(PCSK9)水平, 从而下调 LDL 受体的表达。③ 抑制胆固醇向胆汁酸的转化。最终使血浆 TG、极低密度脂蛋白胆固醇(very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、LDL-C、TC 显著升高。

相对于环孢菌素 A, 他克莫司对血脂代谢的影响明显较小。与他克莫司相比, 以环孢菌素 A 为基础的治疗方案与小儿肾移植受者高脂血症风险增加 5 倍有关[4]。近期研究表明他克莫司促进了 FKBP51-FoxO1 复合物的形成, 从而减少了 FoxO1 的核转位并抑制了参与脂质代谢的关键酶 HMGCS2 的表达。

这种抑制导致乙酰辅酶 A 的积累和线粒体蛋白质乙酰化, 最终抑制脂肪酸 β 氧化并导致肝脏脂质沉积。这也可能成为未来治疗血脂异常的潜在靶点[5]。高脂血症是肾脏损伤的发病机制之一。氧化的 LDL 会在肾实质中诱导促炎和促纤维化因子, 也会刺激活性氧的产生, 最终导致肾功能持续恶化。

2.2. mTOR 抑制剂

mTOR (西罗莫司和依维莫司)抑制剂在肾移植中广泛应用, 主要通过抑制丝氨酸/苏氨酸激酶哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)发挥药理作用。其最常见的副作用之一是血脂异常, 可能是通过以下机制影响脂质代谢: ① 下调脂肪组织脂蛋白脂肪酶和脂肪酸转运蛋白的表达、抑制增殖激活受体 γ 、影响脂肪组织脂质沉积、使脂肪细胞数量减少和直径变小, 从而削弱脂肪组织清除血浆脂质的能力[6] [7]。② 增加肝脏 apoB100 的合成、VLDL 的分泌、apoCIII 的表达。③ 降低 PCSK9 介导的 LDL 肝脏分解代谢以及 LPL 的表达[8]。最终导致血浆 TC、TG、LDL-C 水平的增加。另一方面, mTOR 抑制剂可改善内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖、稳定动脉粥样硬化斑块, 可一定程度地降低心血管疾病的发病率[7]。因此, 应进行进一步临床研究, 以了解接受 mTOR 抑制剂的肾移植受者中血脂异常对 CVD 的影响。

2.3. 糖皮质激素

合成糖皮质激素会导致多种代谢紊乱, 主要包括血脂异常、高血压、糖尿病。对血脂的影响主要是 ① 通过增加游离脂肪酸(FFA)合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸酶-3 加剧脂肪的生成[9]。② 增加胆固醇的合成: 3 羟基-3-甲基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶活性增加, 该酶在胆固醇合成中起主要作用。③ 下调 LDL 受体活性并抑制脂蛋白脂肪酶(LPL), 导致循环脂蛋白清除率下降和 LDL-C 水平升高[8]。最终使血浆 TG、TC 和 LDL-C 水平升高, 并且它们之间存在剂量反应关系。

3. 治疗

根据最新的 2019 年欧洲心脏病学会(ESC)指南[10], 移植接受者的血脂异常治疗与心血管风险高或极高患者的治疗相似。降脂的主要目标是携带胆固醇和甘油三酯的载脂蛋白 B (LDL 与 VLDL), 鉴于 LDL-C 水平与动脉粥样硬化风险的相关性, LDL-C 应尽可能地低, 以降低 CVD 风险。对于肾移植受者, 降脂的同时应更积极地寻找血脂异常的原因并关注降脂药物与免疫抑制剂之间的药物相互作用。

对于中度肾损害(CKD3 期)的患者, 即估计肾小球滤过率(eGFR)为 30~59 ml/min/1.73m²。此类患者处于高 CVD 风险, 建议将 LDL-C 从基线降低 $\geq 50\%$ 并将 LDL-C 目标设为 <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), 非 HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), ApoB <80 mg/dL。对于重度肾损害(CKD5 期)的患者, 即估计肾小球滤过率(eGFR)小于 30 ml/min/1.73m²。此类患者处于极高 CVD 风险, 建议将 LDL-C 从基线降低 $\geq 50\%$ 并将 LDL-C 目标设为 <1.4 mmol/L (<55 mg/dL), 非 HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL), ApoB <65 mg/dL。对于血脂的监测, 《改善全球肾脏病预后组织》指南指出[11], KTR 应在移植后 2~3 个月、治疗改变或出现已知可诱发血脂异常的其他疾病后 2~3 个月以及此后至少每年进行一次完整的血脂分析。

3.1. 一般治疗

3.1.1. 饮食与运动

大多数受者因肾移植解除了对食物摄入的限制, 不合理的饮食及长期不运动加重了血脂异常。因此, 对于肾移植受者, 首先应注意正确的饮食, 总体饮食应规律健康、营养清淡, 建议增加蔬菜、水果、全谷物、豆类的摄入, 减少高糖食物、油炸类食物、红肉的摄入。相关研究表明, 高脂血症可能促使肾脏纤维化, 而纤维化的肾脏也会加重高脂血症, 适当摄入富含 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3PUFA)的食物可能会改善移植肾纤维化, 提高移植肾长期存活率[12]。

肾移植受者术后常出现明显的运动障碍, 据统计, 超过 90% 的透析患者和超过 70% 的肾移植受者存在运动不足的情况[13]。另外, 近期一项大型荟萃分析显示, 相对于对照组, 运动组的肾移植受者 HDL-C 水平和心肺功能有明显改善[14]。系统化的体力活动可提高有氧能力、改善肌肉性能和生活质量。因此, 对肾移植受者可针对高血压、高脂血症、糖尿病和骨病等特定疾病制定适合个体患者的运动方式和目标。

3.1.2. 免疫抑制剂的调整

糖皮质激素表现出多种代谢不良反应, 包括高血压、高血糖和血脂异常。与激素维持治疗相比, 早期激素撤减可有效改善 TG 水平、移植术后体重增长及降低移植后新发糖尿病发病率, 显著降低心血管并发症[15][16]。应注意的是, 无论是早期激素撤减还是激素停用, 其急性排斥风险都显著增加[17]。相对于雷帕霉素, 基于他克莫司治疗的患者高脂血症发生率显著较低, 但新发糖尿病的比率较高[18]。同样, 基于环孢素的治疗方案相对于基于依维莫司治疗方案, 其血浆 TG、LDL-C、TC 水平更低[19], 提示 mTOR 抑制剂切换为 CNI 可能是有效降低心血管风险的一种策略。

但免疫抑制剂的调整应更加谨慎, 同时关注药效和副作用, 结合移植受者的特性进行个性化调整。

3.2. 药物治疗

肾移植术后对于血脂异常的一般治疗通常无法达到理想的效果, 此时适当的药物干预是非常有必要的, 但由于肾移植受者本身代谢及免疫抑制剂的应用, 因此在使用降脂药物时应更加谨慎并注重药物之间的相互作用。

3.2.1. 他汀类药物

他汀类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 通过抑制肝脏内 HMG-CoA 还原酶及胆固醇的生物合成从而降低血浆中胆固醇和血清脂蛋白浓度, 并通过增加肝脏细胞表面的 LDL 受体以增强 LDL 的摄取与代谢, 能有效降低 LDL-C 浓度。当前指南(ECS 和 KDIGO) [10] [11] 推荐他汀类药物作为移植受者血脂异常的主要治疗方法。最近的荟萃分析显示, 对于肾移植受者而言, 他汀类药物在减少心血管事件和提高患者生存率方面具有显著益处[20]。Seung Hyuk Yim 等人[21]对 714 名肾移植受者进行的队列研究显示, 早期使用他汀类药物能有效改善患者和移植植物存活率。他汀类药物对心脏的保护还具有多效性作用, 包括改善内皮功能、抑制氧化应激和炎症、稳定粥样硬化斑块等。尽管他汀类药物在肾移植受者中的安全性已得到有效验证, 但与他汀类药物相关的不良反应应被监测。据报道, 他汀类药物的使用与移植后糖尿病风险增加 1.12 倍相关, 他汀类药物的使用还与白内障和横纹肌溶解症风险增加相关[22]。

肾移植受者在使用他汀类药物时应注意其与各种免疫抑制剂之间的药物相互作用。他汀类的药代动力学特征取决于细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 和各种转运体(P-糖蛋白、有机阴离子转运多肽 OATP) [23]。与他汀类药物共享 CYP3A4 清除途径的免疫抑制剂为 CNI 与 mTOR 抑制剂, 因此这两类药物可通过竞争性抑制 CYP3A4 减少他汀类药物的代谢。此外, 环孢素可通过抑制肝转运蛋白, 导致他汀类药物在肝脏内摄取减少、平滑肌中暴露增加。这种药物之间的相互作用导致他汀类药物的主要不良反应(肌病、横纹肌溶解和肝毒性)增加, 尤其体现在环孢素 A 和他汀类药物联用。因此, 移植医生在为肾移植受者开具他汀类药物处方时, 应遵循小剂量起始并谨慎加量的原则以尽量减少这种药物相互作用[10]。

3.2.2. 依折麦布和其他低密度脂蛋白胆固醇降低剂

依折麦布是一种新型胆固醇吸收抑制剂, 可抑制肠道吸收膳食和胆汁胆固醇, 降低 LDL-C 的水平[24]。由于依折麦布的降脂机制与他汀类药物不同, 因此, 两种药物联用可进一步有效降低 LDL-C, 尤其是对于无法耐受他汀类药物或已接受最大剂量的他汀类药物仍血脂严重紊乱的患者, 替换为或者加用依

折麦布是可行的方案[10]。另外, 依折麦布可能会增加环孢素的浓度, 而环孢素也可能会增加依折麦布的暴露量。因此对于同时使用两种药物的肾移植受者, 应注意监测环孢素的浓度[24]。

胆汁酸螯合剂(考来烯胺、考来替泊、考来维仑)为碱性阴离子交换树脂, 可干扰胆汁酸的重吸收并增加肝脏对胆固醇的利用, 可降低 LDL-C 水平 20%~30%。由于这类药物有明显的胃肠道副作用, 目前在实践中应用较少。但胆汁酸螯合剂不会被全身吸收, 因此可用于儿童和孕妇的降脂治疗。此外, 对于无法耐受他汀类药物的肾移植受者, 烟酸也是替代降低 LDL-C 的药物, 但应注意其明显的胃肠道反应。

3.2.3. 贝特类

贝特类可激活过氧化物酶增殖体激活受体, 通过增加 HDL 的合成和 LPL 的活性, 能有效降低血浆 TG 水平、升高 HDL-C 水平, 同时伴有 LDL-C 的轻度下降。Hirohito Goto 等人[25]对 47490 名 CKD 患者的队列研究表明, 使用贝特类药物可显著降低 CKD 患者的主要不良心血管事件。然而, 荟萃分析表明贝特类药物的使用会增加血清肌酐水平、显著降低 eGFR, 这可能与过氧化物酶增殖体受体产生血管扩张性前列腺素, 导致肾脏血液过滤增加有关[26]。此外贝特类药物可通过抑制氧化应激诱导的上皮间质转化, 延缓移植肾纤维化进程[12]。值得注意的是, 贝特类药物是 CYP3A4 的诱导剂, O Mir 等人[27]此前报道了一位肿瘤患者使用非洛贝特显著降低了依维莫司的浓度, 这可能导致排斥反应的发生。

3.2.4. 鱼油

鱼油中富含长链 n-3 多不饱和脂肪酸, 可降低血浆 TG 水平约 15%~30%, 但可能会增加 LDL-C 水平。大型荟萃分析表明, 一般人群予以超过 2 g/天的鱼油补充剂能有效地降低甘油三酯和非 HDL-C, 预防心血管事件的发生[28]。近期的研究还显示, n-3PUFA 可降低肾移植受者全因死亡及心血管死亡风险、降低肌少症发生率、改善移植肾功能及纤维化、减轻肾脏脂毒性, 表现出对患者和移植功能的良好获益[12][29]。

3.2.5. 降低 LDL-C 的新型药物

前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 9 型(PCSK9)抑制剂, PCSK9 属于 kexin 样前转化酶枯草杆菌蛋白酶家族, 其通过增强细胞表面 LDL 受体的降解提高循环中 LDL-C 的水平。根据 PCSK9 抑制剂作用机制分为 PCSK9 单克隆抗体(伊洛尤单抗、阿利西尤单抗、托来西单抗)和 PCSK9 siRNA(英克司兰), 这些药物可不同程度地降低 LDL-C 水平 40%~70%, 显著降低心血管死亡风险, 并显示出优良的安全性[30][31], 是目前降低 LDL-C 最有效的药物。此外, PCSK9 抑制剂还可能通过抑制氧化应激、抑制炎症、改善细胞凋亡、抑制早期纤维化和维持线粒体稳态, 从而表现出对 AKI 的潜在保护作用[32]。目前, 关于 PCSK9 在肾移植受者中的应用处于探索阶段。Ueberdieck L 等人[33]首次报告了一例严重血脂紊乱的肾移植受者应用 PCSK9 抑制剂, 这名受者接受了高等强度他汀类药物及依折麦布联合用药仍未将血脂控制到理想范围。令人振奋的是, 在移植医生尝试性使用了英克司兰后, LDL-C 大幅降低并达到理想水平, 且表现出良好的安全性和耐受性。在另一项随机对照研究中, 研究了伊洛尤单抗在 197 名高心血管风险肾移植受者中的效果与安全性。结果显示, 伊洛尤单抗组在 3 个月后基础胆固醇显著降低, 可最大程度地减少基线时心血管事件较多的患者肾移植后心血管事件的发生, 并具有较好的安全性[34]。因此, PCSK9 抑制剂可能成为未来肾移植受者有前途的降脂方法。

贝培多酸是一种新型口服降胆固醇药物, 与他汀类药物相似, 它通过抑制肝脏 ATP 柠檬酸裂解酶抑制剂靶向减少肝脏胆固醇合成并提高 LDL 受体的表达, 最终使 HDL-C 水平下降。由于贝培多酸是一种在肝脏中被激活的前体药物, 而在外周组织中(包括骨骼肌)不会被激活, 因此几乎不会产生肌肉相关副作用。这也使得其在他汀类药物不耐受的人群中较受欢迎。一项涉及 13,970 名患者的随机、双盲对照试验评估了贝

培多酸对心血管结果的影响, 研究显示, 相对于对照组, 使用贝培多酸的患者发生心血管死亡等的风险显著降低 13% [35]。然而, 尽管贝培多酸的安全性良好, 但应注意其能显著增加血浆尿酸水平, 导致痛风发病率增加[36]。然而, 由于缺少临床数据, 其在肾移植受者中的安全性及有效性有待进一步研究。

3.2.6. 降低甘油三酯的新型药物

针对血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3)和载脂蛋白 C3 (apoC3)的新靶点。ANGPTL3 和 apoC3 均为 LPL 调节抑制因子, 因此在两者缺失的情况下, TG 水平明显下降。最新一项孟德尔研究显示, 抑制 ANGPTL3 可显著降低 TG 水平(25%), 但对 LDL-C 和 ApoB 的影响较小, 也未显示出心血管方面的获益[37]。而 ApoC3 抑制剂可使 TG 水平降低 70%, ApoC3 水平降低 80%, VLDL-C 水平降低 70%, 并且能显著升高 HDL-C 水平[38]。

4. 总结

血脂代谢异常在 KTRs 中普遍存在, 如果不加以重视, 可进展为严重的 CVD 等疾病。对于降血脂策略, 重点应该综合各种治疗措施, 从生活方式、饮食习惯、体育锻炼方面进行干预, 并且结合降脂药物达到控制血脂的目的, 另外在使用降脂药物时, 应该注意其与免疫抑制剂之间的相互作用。随着新型安全性更高、效率更高的降脂药物的出现, 肾移植受者将有更多降脂策略, 但需要进一步的临床试验来检验这些药物在移植受者中的应用。

参考文献

- [1] Stoumpos, S., Jardine, A.G. and Mark, P.B. (2024) Cardiovascular Morbidity and Mortality after Kidney Transplantation. *Transplant International*, **28**, 10-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081992/>
- [2] Fellström, B., Holdaas, H. and Jardine, A. (2004) Cardiovascular Disease in Renal Transplantation: Management by Statins. *Transplantation Reviews*, **18**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2004.03.001>
- [3] Gaston, R.S., Kasiske, B.L., Fieberg, A.M., Leduc, R., Cosio, F.C., Gourishankar, S., *et al.* (2009) Use of Cardioprotective Medications in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **9**, 1811-1815. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02696.x>
- [4] Habbig, S., Volland, R., Krupka, K., Querfeld, U., Dello Strologo, L., Noyan, A., *et al.* (2017) Dyslipidemia after Pediatric Renal Transplantation—The Impact of Immunosuppressive Regimens. *Pediatric Transplantation*, **21**, e12914. <https://doi.org/10.1111/ptr.12914>
- [5] Li, S., Zhou, H., Liu, J., Yang, J., Jiang, L., Yuan, H., *et al.* (2024) Restoration of HMGCS2-Mediated Ketogenesis Alleviates Tacrolimus-Induced Hepatic Lipid Metabolism Disorder. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 1898-1911. <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01300-0>
- [6] Houde, V.P., Brûlé, S., Festuccia, W.T., Blanchard, P., Bellmann, K., Deshaies, Y., *et al.* (2010) Chronic Rapamycin Treatment Causes Glucose Intolerance and Hyperlipidemia by Upregulating Hepatic Gluconeogenesis and Impairing Lipid Deposition in Adipose Tissue. *Diabetes*, **59**, 1338-1348. <https://doi.org/10.2337/db09-1324>
- [7] Kurdi, A., Martinet, W. and De Meyer, G.R.Y. (2018) mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation*, **102**, S44-S46. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001693>
- [8] Ponticelli, C., Arnaboldi, L., Moroni, G. and Corsini, A. (2020) Treatment of Dyslipidemia in Kidney Transplantation. *Expert Opinion on Drug Safety*, **19**, 257-267. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1732921>
- [9] Skulratanasak, P. and Larpparisuth, N. (2023) Lipid Management to Mitigate Poorer Postkidney Transplant Outcomes. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **32**, 27-34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36250471/>
- [10] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188.
- [11] Eckardt, K., Kasiske, B.L. and Zeier, M.G. (2009) Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **9**, S1-S155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
- [12] Zhang, Y., Liu, B., Meng, Q., Zhang, D., Yang, H., Li, G., *et al.* (2023) Targeted Changes in Blood Lipids Improves

- Fibrosis in Renal Allografts. *Lipids in Health and Disease*, **22**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01978-x>
- [13] Wilkinson, T.J., Clarke, A.L., Nixon, D.G.D., Hull, K.L., Song, Y., Burton, J.O., *et al.* (2019) Prevalence and Correlates of Physical Activity across Kidney Disease Stages: An Observational Multicentre Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 641-649. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz235>
 - [14] Zhang, D., Yu, L., Xia, B., Zhang, X., Liang, P. and Hu, X. (2023) Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Exercise Intervention in Kidney Transplant Recipients. *World Journal of Urology*, **41**, 3449-3469. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04673-9>
 - [15] Woodlee, E.S., First, M.R., Pirsch, J., Shihab, F., Gaber, A.O. and Van Veldhuisen, P. (2008) A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Comparing Early (7 Day) Corticosteroid Cessation versus Long-Term, Low-Dose Corticosteroid Therapy. *Annals of Surgery*, **248**, 564-577. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318187d1da>
 - [16] Serrano, O.K., Kandaswamy, R., Gillingham, K., Chinnakotla, S., Dunn, T.B., Finger, E., *et al.* (2017) Rapid Discontinuation of Prednisone in Kidney Transplant Recipients: 15-Year Outcomes from the University of Minnesota. *Transplantation*, **101**, 2590-2598. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001756>
 - [17] Haller, M.C., Royuela, A., Nagler, E.V., Pascual, J. and Webster, A.C. (2016) Steroid Avoidance or Withdrawal for Kidney Transplant Recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, CD005632. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005632.pub3>
 - [18] Flechner, S.M., Glyda, M., Cockfield, S., Grinyó, J., Legendre, C., Russ, G., *et al.* (2011) The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*, **11**, 1633-1644. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03573.x>
 - [19] Budde, K., *et al.* (2011) Everolimus-Based, Calcineurin-Inhibitor-Free Regimen in Recipients of De-Novo Kidney Transplants: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*, **377**, 837-847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334736/>
 - [20] Bellos, I., Lagiou, P., Benetou, V. and Marinaki, S. (2024) Efficacy and Safety of Statin Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02276-w>
 - [21] Yim, S.H., Kim, H.J., Ro, H., Ryu, J., Kim, M., Park, J.B., *et al.* (2024) Benefits of Statin Therapy within a Year after Kidney Transplantation. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 2002. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52513-6>
 - [22] Bae, S., Ahn, J.B., Joseph, C., Whisler, R., Schnitzler, M.A., Lentine, K.L., *et al.* (2023) Incidence of Statin-Associated Adverse Events in Kidney Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 626-633. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000124>
 - [23] Sirtori, C.R. (2014) The Pharmacology of Statins. *Pharmacological Research*, **88**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>
 - [24] Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-Levonos, A.O., Paolini, J.F., Bergman, A.J. and Alton, K.B. (2005) Ezetimibe: A Review of Its Metabolism, Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clinical Pharmacokinetics*, **44**, 467-494. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544050-00002>
 - [25] Goto, H., Iseri, K. and Hida, N. (2023) Fibrates and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 1016-1022. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad248>
 - [26] Hadjivasilis, A., Kouis, P., Kousios, A. and Panayiotou, A. (2022) The Effect of Fibrates on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Studies. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 768. <https://doi.org/10.3390/jcm11030768>
 - [27] Mir, O., Poinsignon, V., Arnedos, M., Delaloge, S. and Paci, A. (2015) Pharmacokinetic Interaction Involving Fenofibrate and Everolimus. *Annals of Oncology*, **26**, 248-249. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl492>
 - [28] Wang, T., Zhang, X., Zhou, N., Shen, Y., Li, B., Chen, B.E., *et al.* (2023) Association between ω -3 Fatty Acid Intake and Dyslipidemia: A Continuous Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e029512. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.029512>
 - [29] Chan, J., Eide, I.A., Tannæs, T.M., Waldum-Grevbo, B., Jenssen, T. and Svensson, M. (2021) Marine N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cellular Senescence Markers in Incident Kidney Transplant Recipients: The ω -3 Fatty Acids in Renal Transplantation (ORENTRA) Randomized Clinical Trial. *Kidney Medicine*, **3**, 1041-1049. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.07.010>
 - [30] Zhang, Y., Pei, Z., Chen, B., Qu, Y., Dong, X., Yu, B., *et al.* (2024) Ebronucimab in Chinese Patients with Hypercholesterolemia—A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ebronucimab. *Pharmacological Research*, **207**, Article ID: 107340. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107340>

-
- [31] Hummelgaard, S., Vilstrup, J.P., Gustafsen, C., Glerup, S. and Weyer, K. (2023) Targeting PCSK9 to Tackle Cardiovascular Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **249**, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108480>
 - [32] Liu, H. (2024) Association between PCSK9 Inhibitors and Acute Kidney Injury: A Pharmacovigilance Study. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1353848. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1353848>
 - [33] Ueberdiek, L., Jehn, U., Pavenstädt, H., Gebauer, K. and Reuter, S. (2023) Novel Therapeutic Strategies for Dyslipidemia: First Report of Inclisiran Therapy in a Kidney Transplanted Patient. *Transplant International*, **36**, Article 11104. <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11104>
 - [34] Alotaibi, T., Nagib, A.M., Denewar, A., Aboateya, H., Halim, M.A., Mahmoud, T., *et al.* (2024) Inhibition of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-9 after Kidney Transplant: Single-Center Experience among Patients with High Cardiovascular Risk. *Experimental and Clinical Transplantation*, **22**, 315-322.
 - [35] Nissen, S.E., Lincoff, A.M., Brennan, D., Ray, K.K., Mason, D., Kastelein, J.J.P., *et al.* (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 1353-1364.
 - [36] Alunno, A., *et al.* (2023) Untangling the Relationship between Bempedoic Acid and Gout: Results from a Systematic Literature Review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1234601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37953764/>
 - [37] Gobeil, É., Bourgault, J., Mitchell, P.L., Houessou, U., Gagnon, E., Girard, A., *et al.* (2024) Genetic Inhibition of Angiotensin-Like Protein-3, Lipids, and Cardiometabolic Risk. *European Heart Journal*, **45**, 707-721. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad845>
 - [38] Calcaterra, I., Lupoli, R., Di Minno, A. and Di Minno, M.N.D. (2022) Volanesorsen to Treat Severe Hypertriglyceridaemia: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13841. <https://doi.org/10.1111/eci.13841>