

## Δυσλιπιδαιμία επί νεφρωσικού συνδρόμου

Π. Παγκίδης

Νεφρολογική Κλινική, Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ, Θεσσαλονίκη

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του νεφρωσικού συνδρόμου και συνεχίζει να αποτελεί σημείο διαμάχης σε τρία τουλάχιστον επίπεδα: τον παθοφυσιολογικό της μηχανισμό, την επίπτωσή της επί της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και την αναγκαιότητα ή όχι υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Η δυσλιπιδαιμία αποτελείσρα συγκερασμού ποσοτικών και ποιοτικών διαταραχών, έχει άμεση συσχέτιση με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας και υπολευκωματιναιμίας, ενώ δε συμβαίνει κάτι ανάλογο με τον τύπο της ιστολογικής βλάβης. Στο νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, των φωσφολιπιδίων, της Lp(a), της LDL, της IDL και συχνά της VLDL, ενώ οι απόψεις για τη HDL διίστανται.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο δεν είναι σαφώς διευκρινισμένοι. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι οι μηχανισμοί αυτοί είναι πολυπαραγοντικοί και οφείλονται στην αυξημένη ηπατική σύνθεση λιποπρωτεϊνών, στη

μείωση και διαταραχή του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και ενδεχομένως στην αυξημένη απώλεια κάποιας λιπορυθμιστικής ουσίας από τα όυρα.

Όσον αφορά την κλινική επίπτωση, οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, κυρίως όταν υπάρχει βαριά λευκωματουρία που εμμένει επί μακρόν και συνοδεύεται σταθερά από διαταραχές των λιπιδίων.

Οι μεταβολές των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών είναι αναστρέψιμες με τη θεραπεία της υποκειμένης νόσου και επομένως ο βασικός στόχος της θεραπείας εδράζεται στον εντοπισμό του αιτίου του συνδρόμου. Φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για τη δυσλιπιδαιμία είναι το νικοτινικό οξύ, τα δεσμευτικά των χολικών οξέων, οι φιβράτες και οι στατίνες. Όμως στο βασικό ερώτημα σε ποιούς ασθενείς θα επιχειρηθεί, ποιά φαρμακευτική παρέμβαση και για πόσο χρονικό διάστημα δεν δόθηκε ακόμη ικανοποιητική απάντηση.

*Ιπποκράτεια 2000, 4 (3): 121-127*

Η παρατήρηση ύπαρξης διαταραχών στο μεταβολισμό των λιπιδίων σε ασθενείς με νεφρικές παθήσεις έγινε ήδη από τον προηγούμενο αιώνα. Ο Munk περιέγραψε στις αρχές του 20ού αιώνα εναποθέσεις λιπιδίων στους νεφρούς ασθενών που έπασχαν από νεφρωσικό σύνδρομο και διατύπωσε τον όρο «λιποειδής νέφρωση». Ακολούθησε μετά από λίγα χρόνια η διαπίστωση εναποθέσεων λιπιδίων στα αρτηρίδια νεφρών σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και επακολούθησε περίοδος 30-40 χρόνων χωρίς να γίνει συσχέτιση μεταξύ νεφρικών παθήσεων και λιπιδίων.

Στα τελευταία 20 χρόνια παρατηρείται αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος για την παραπάνω σχέση αφού διαφαίνεται όλο και ευκρινέστερα η

επίπτωση των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων τόσο στην πρόκληση νεφρικής βλάβης, όσο και στην επιβάρυνση προϋπάρχουσας ή επιτάχυνση της εξέλιξής της<sup>1</sup>.

### Δυσλιπιδαιμία επί νεφρωσικού συνδρόμου

Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι αποτέλεσρα βλάβης της εκλεκτικής διαπερατότητας του διηθητικού φραγμού του σπειράματος και χαρακτηρίζεται από οίδημα, λευκωματουρία (>3,5gr/24h/1,73m<sup>2</sup>), υπολευκωματιναιμία και δυσλιπιδαιμία<sup>2</sup>.

Για πρώτη φορά το 1827 ο Richard Bright επεσήμανε τη σχέση μεταξύ νεφρικής βλάβης επί νεφρωσικού συνδρόμου και διαταραχής στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Η δυσλιπιδαιμία αποτελώντας εντυπωσιακό χαρακτηριστικό του νεφρωσικού συνδρόμου, έχει γίνει σημείο διαμάχης όσον αφορά την παθοφυσιολογία της, τη συμμετοχή της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την αναγκαιότητα υπολιπιδαιμικής θεραπείας στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο.

### Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο

Μεγάλη σημασία έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στις διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στο νεφρωσικό σύνδρομο.

Είναι βέβαια ευνόητο ότι έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια που θα επηρέαζαν, πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς, το μεταβολισμό των λιπιδίων σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, όπως είναι η λήψη φαρμάκων (διουρητικά, κορτικοστεροειδή, β-αδρενεργικοί αποκλειστές), ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, το κάπνισμα, η παχυσαρκία ή η υποκείμενη νόσος<sup>3</sup>.

Εκτός από τις ποσοτικές διαταραχές επισημαίνεται και η παρουσία ποιοτικών διαταραχών στο νεφρωσικό σύνδρομο, για αυτό και θεωρείται περισσότερο δόκιμος ο όρος δυσλιπιδαιμία από τον όρο υπερλιπιδαιμία.

Η ακριβής συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας του νεφρωσικού συνδρόμου ποικίλει σε διάφορες μελέτες. Κυμαίνεται συνήθως σε ποσοστό περί το 70%<sup>4</sup>, ενώ φαίνεται ότι τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα έχουν άμεση συσχέτιση με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας και της υπολευκωματιναιμίας<sup>5</sup>. Ο ιστολογικός τύπος της νεφρικής βλάβης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τη βαρύτητα και το είδος των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων<sup>6</sup>.

Από τις λιπιδαιμικές παραμέτρους τα τριγλυκερίδια, η ολική χοληστερόλη, τα φωσφολιπίδια, η LDL, η IDL και συχνά η VLDL ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα<sup>7</sup>. Όσον αφορά τις μελέτες για την HDL οι απόψεις διαφέρουν, αφού άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι απαντάται σε χαμηλά και άλλοι σε φυσιολογικά επίπεδα, με συνέπεια αύξηση του λόγου LDL/HDL χοληστερόλης, που θεωρείται επιβαρυντικός αθηρωματικός δείκτης<sup>7,8</sup>. Υπάρχει δε και μικρός αριθμός μελετών που υποστηρίζουν ότι υπάρχει αύξηση της HDL-χοληστερόλης.

Μη φυσιολογικές έχουν βρεθεί και οι υποκατηγορίες της HDL. Η HDL<sub>3</sub> βρέθηκε μετρίως αυξημένη, ενώ η HDL<sub>2</sub> πολύ μειωμένη. Η HDL<sub>2</sub>

θεωρείται προστατευτικός παράγοντας από την αθηροσκλήρυνση, ενώ ο συνδυασμός μειωμένης HDL<sub>2</sub> και αυξημένων LDL, VLDL και IDL χοληστερόλης στο αίμα προδιαθέτει δυνητικά για καρδιαγγειακή νόσο. Όσον αφορά τις απολιποπρωτεΐνες, η Apo B, η Apo C-II, η Apo C-III και η Apo E (οι οποίες σχετίζονται με τις VLDL και LDL) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα, ενώ οι Apo A-I και Apo A-II (που σχετίζονται με τη HDL) δεν παρουσιάζουν μεταβολές<sup>9,10</sup> (Πίνακας 1).

### Πίνακας 1. Διαταραχές των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο.

Παράμετροι	Παρατηρούμενες διαταραχές
Λιποπρωτεΐνες	Αύξηση: VLDL, IDL, LDL, Lp(a) Μείωση, αύξηση ή φυσιολογική: HDL
Απολιποπρωτεΐνες	Αύξηση: Apo B, Apo C-II, Apo C-III, Apo E Αμετάβλητες: Apo A-I, Apo A-II
Ενζύμα	Μειωμένη δραστηριότητα: LPL, LCAT

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση της Lp(a) του πλάσματος στο νεφρωσικό σύνδρομο<sup>11</sup> διαφόρου αιτιολογίας, καθώς και η μη συσχέτισή της από τους φαινοτύπους της Apo (a)<sup>12</sup>. Ο μηχανισμός αύξησης της Lp(a) παραμένει αδιευκρίνιστος, πιθανότατα είναι πολυπαραγοντικός και σχετίζεται με την αυξημένη ηπατική πρωτεϊνική σύνθεση και την απώλεια μακρομορίων στα ούρα. Δε φαίνεται να υπάρχουν θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις των επιπέδων της Lp(a) και των συγκεντρώσεων λευκωματινής ορού, της βαρύτητας της λευκωματουρίας και του βαθμού έκπτωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>11,13</sup>. Οι συσχετίσεις με τους λοιπούς λιπιδαιμικούς παράγοντες δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένες, αλλά φαίνεται να υπάρχει μια μάλλον αναμφισβήτητη θετική συσχέτιση με τις λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια. Το ύψος επίσης των επιπέδων της Lp(a) αποδεικνύεται ότι έχει άμεση συσχέτιση με την ύπαρξη ή όχι οιδήματος. Επειδή οι ασθενείς με λευκωματουρία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροεμβολικών επιπλοκών, το νεφρωσικό σύνδρομο θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως πρότυπο νόσου για τη μελέτη των διαταραχών του μεταβολισμού της Lp (a) και των παθοφυσιολογικών της επιπτώσεων στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου<sup>14</sup>.

Οι παραπάνω διαταραχές των λιπιδίων είναι δυνατό να παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα και μετά την ύφεση του συνδρόμου, ιδιαί-

τερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν συχνές και μακροχρόνιες εξάρσεις <sup>15</sup>.

### Παθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο παραμένουν στην πλειονότητά τους αδιευκρίνιστοι. Το 1960 οι Marsh και Drabkin πρότειναν ότι η δυσλιπιδαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου οφείλεται σε ηπατική υπερπαραγωγή λιποπρωτεϊνών <sup>16</sup>. Ακολούθως και από άλλους ερευνητές επιβεβαιώνεται η θεωρία, ότι στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπάρχει αυξημένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών. Προς το παρόν όμως η επικρατούσα σήμερα, μη σαφώς διευκρινισμένη, άποψη είναι ότι οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο οφείλονται σε πολυπαραγοντικά αίτια <sup>17,18</sup> και συγκεκριμένα:

- α) Αύξηση της σύνθεσης λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ,
- β) Διαταραχή και μείωση του καταβολισμού τους και
- γ) Αυξημένη απώλεια λιπορυθμιστικής ουσίας από τα ούρα.

Η αυξημένη ηπατική σύνθεση λιποπρωτεϊνών στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι εξακριβωμένη. Το ερώτημα όμως που παραμένει να απαντηθεί είναι, ποιό είναι το ερέθισμα εκκίνησης για την αυξημένη ηπατική σύνθεση λιποπρωτεϊνών. Το 1960 ο Baxter επεσήμανε τη στενή σχέση των επιπέδων των λιπιδίων και της λευκωματίνης του πλάσματος, προτείνοντας ότι το ήπαρ απαντά στα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα ή στην ελαττωμένη ογκοτική πίεση που προκαλούν αυτά, με αυξημένη πρωτεϊνική σύνθεση και τελικό αποτέλεσμα την αύξηση σύνθεσης και των λιποπρωτεϊνών <sup>19</sup>. Παρ' όλα αυτά όμως, οι Βοσνίδης και Cameron παρατήρησαν ότι είναι δυνατό να υπάρχουν αυξημένες τιμές λιπιδίων σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο χωρίς όμως να υπάρχει και ταυτόχρονα αυξημένος ρυθμός σύνθεσης λευκωματίνης <sup>20</sup>.

Σε πειραματικό επίπεδο διαπιστώθηκε αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης και ορισμένων απολιποπρωτεϊνών. Η σύνθεση της Apo A ήταν περίπου εξαπλάσια και της Apo E διπλάσια. Όσον αφορά τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων ανευρί-

σκεται σταθερά αυξημένη, όπως αυξημένη βρίσκεται και η σύνθεση της Apo B, η οποία φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα λευκωματουρίας και αρνητική με τα λευκώματα του πλάσματος.

Μεταξύ των λιπιδίων, του μεταβολισμού της λευκωματίνης και της ογκοτικής πίεσης του πλάσματος φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση, αφού σε καταστάσεις μειωμένης ογκοτικής πίεσης τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αυξάνουν. Πιθανόν η μείωση της ογκοτικής πίεσης προκαλεί διάφορες αλλαγές στη λειτουργικότητα των ηπατοκυττάρων, όπως η αύξηση του ρυθμού λιπογένεσης ή η αύξηση της σύνθεσης ορισμένων λιποπρωτεϊνών. Το ηπατικό κύτταρο μάλλον μπορεί να αντιληφθεί τις μεταβολές της ογκοτικής πίεσης που προκαλούνται από μικροή μεγαλομοριακές ουσίες και τροποποιεί ανάλογα τη λειτουργικότητα του <sup>2</sup>, διεγείροντας το γονίδιο που αποκωδικοποιεί την Apo B <sup>21</sup>. Ταυτόχρονα, η αύξηση της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος με λευκωματίνη ή δεξτράνη προκαλεί αντιστροφή των παραπάνω αλλαγών με τελικό αποτέλεσμα την ταχεία πτώση των λιπιδίων στους νεφρωσικούς ασθενείς.

Η αυξημένη ηπατική λιπογένεση όμως δεν φαίνεται να είναι η μοναδική αιτία της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Σε πειραματικά μοντέλα ο καταβολισμός των λιπιδίων βρέθηκε μειωμένος. Η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης βρέθηκε επίσης μειωμένη και θεωρήθηκε ότι η μείωση αυτή ήταν υπεύθυνη για την ατελή μετατροπή των VLDL και IDL σε LDL και HDL <sup>22</sup>. Ταυτόχρονα βρέθηκε μειωμένη η δραστηριότητα του ενζύμου λεκιθινοχοληστερολ-ακετυλ-τρανσφεράση (LCAT), που συνιστά απαραίτητο συστατικό της ωρίμανσης των HDL και συγκεκριμένα των HDL<sub>3</sub> σε HDL<sub>2</sub> <sup>23,24</sup>. Ο μειωμένος καταβολισμός των τριγλυκεριδίων φαίνεται ότι σχετίζεται περισσότερο με τη νεφρική κάθαρση της λευκωματίνης παρά με την ογκοτική πίεση του πλάσματος <sup>25</sup>.

Τέλος, υπάρχει και η άποψη ότι η διαταραχή της διαπερατότητας του σπειράματος προκαλεί την απώλεια κάποιας ουσίας στα ούρα, ρυθμιστικής των λιπιδίων, που διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της νεφρωσικής δυσλιπιδαιμίας. Πιθανοί υποψήφιοι για το ρόλο αυτό θα μπορούσαν να είναι διεγέρτες ή αναστολείς της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης ή άλλων λιπασών. Κανείς όμως απ' αυτούς τους λιπορυθμιστικούς παράγοντες (Apo C-II, Apo C-III,

LCAT) δεν φάνηκε να ευθύνεται για αυτή τη δυσλιπιδαιμία μέσω της απώλειάς τους από τα ούρα. Πάντως, απώλεια στα ούρα HDL και Apo A-I έχει διαπιστωθεί σε νεφρωσικά ποντίκια, αλλά και σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο<sup>2</sup>.

Συμπερασματικά, οι διαταραχές των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της αυξημένης ηπατικής σύνθεσης, του μειωμένου καταβολισμού και της απώλειας κάποιας λιπορυθμιστικής ουσίας στα ούρα.

### Κλινικές επιπτώσεις των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο

Στο νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρείται πληθώρα διαταραχών στη σύνθεση και καταβολισμό των λιπιδίων, όμως δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί απόλυτα οι συνέπειές τους στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, στη θνητότητα και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε σπειραματοσκλήρυνση και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>26-28</sup>.

Τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και η αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων που παρατηρούνται στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι δύο ισχυροί παράγοντες αθηροσκλήρυνσης. Παράλληλα οι αυξημένες τιμές των LDL και VLDL, διαμορφώνουν μία λιπιδαιμική εικόνα που θεωρείται πλέον ως δεδομένος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση. Παρ' όλα αυτά οι απόψεις σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε νεφρωσικούς ασθενείς, ως συνέπεια των διαταραχών των λιπιδίων είναι συγκρουόμενες<sup>29</sup>.

Το 1969 οι Berlyne και Mallick δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη που υποστήριζε αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο<sup>30</sup>, ευρήματα που αρχικά βρήκαν υποστήριξη, όμως στη συνέχεια έγιναν αντικείμενο διαμάχης. Ο ίδιος ο Mallick και ο Short το 1981 αναθεώρησαν τις απόψεις τους υποστηρίζοντας ότι αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου έχουν μόνο οι ασθενείς με βαριά λευκωματουρία<sup>29</sup>. Οι Curry και Roberts το 1987 σε νεκροτομικό υλικό νέων σε ηλικία ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο με το σοβαρό βαθμού νεφρωσικό σύνδρομο<sup>31</sup>. Όμως το 1989 ο Cammeron διατύπωσε επιφυλάξεις για το κατά πόσο οι λιπι-

δαιμικές διαταραχές αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου<sup>17</sup>.

Τα παραπάνω στοιχεία συγκλίνουν στην άποψη ότι, άτομα με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο<sup>32</sup>, κυρίως όταν η λευκωματουρία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα, επιμένει επί μακρόν και συνοδεύεται σταθερά από διαταραχές των λιπιδίων<sup>33</sup>.

### Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας στο νεφρωσικό σύνδρομο

Οι επανειλημμένες αναφορές για αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και η πιθανότητα ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών να εμπλέκεται στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, καθιστούν αναγκαία την προσεκτική προσέγγιση στο θέμα της θεραπείας στη δυσλιπιδαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου<sup>34</sup>.

Οι μεταβολές στις τιμές των λιπιδίων στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι αναστρέψιμες με τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Επομένως ο βασικός στόχος της θεραπείας πρέπει να εντοπίζεται στο αίτιο πρόκλησης του νεφρωσικού συνδρόμου.

Οι μεταβολές στις διαιτητικές συνήθειες αυτών των ασθενών, με περιορισμό στην κατανάλωση χοληστερόλης και κεκορεσμένων λιπαρών οξέων, δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στο παρελθόν<sup>35</sup>.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα και κλινικές σε ενήλικες άνδρες έχουν αποδείξει τη μειωμένη θνητότητα λόγω ισχαιμικής καρδιακής νόσου, με τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων<sup>36-40</sup>.

Το νικοτινικό οξύ έχει ένα ήπιο υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα, ελαττώνοντας τη ροή των λιπαρών οξέων στο ήπαρ, σε αντίθεση με την υψηλή συχνότητα παρενεργειών, που είναι η κεφαλαλγία και η έντονη ερυθρότητα του προσώπου.

Τα παράγωγα του φιβρικού οξέος (φιβράτες) αυξάνουν τη HDL, ελαττώνουν την ολική χοληστερόλη κατά 10-30% και σε μικρότερο βαθμό τη LDL-χοληστερόλη. Τα φάρμακα αυτά έχουν κύρια δράση στο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων, ελαττώνοντας τη συγκέντρωσή τους κατά 50%. Αυτό γίνεται με δύο μηχανισμούς. Πρώτον αυξάνεται η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ακολούθως αυξάνεται ο καταβολισμός των VLDL-τριγλυκεριδίων<sup>41</sup>. Δεύτερον ελαττώνεται η περιφερική λιπόλυση, που οδηγεί σε ελάττωση της μεταφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων

στο ήπαρ και σε μείωση της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, γαστρεντερικών διαταραχών, εξανθήματος και ηπατομεγαλίας.

Η προβουκόλη προκαλεί ήπια ελάττωση στην ολική και LDL-χοληστερόλη, όπως επίσης και στα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, με μέτρια μείωση του λόγου LDL/HDL<sup>42</sup>. Η προβουκόλη επίσης μέσω της αντιοξειδωτικής δράσης της προάγει ένα ανεξάρτητο προστατευτικό αποτέλεσμα ενάντια στην αθηρογένεση.

Οι πιο επιτυχείς υπολιπιδαιμικοί παράγοντες είναι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) και τα δεσμευτικά των χολικών οξέων (χοληστεραμίνη και κολεστιπόλη). Η χοληστεραμίνη σε δόση 15-25 gr την ημέρα μπορεί να ελαττώσει την ολική χοληστερόλη μέχρι και 30%, χορηγούμενη μόνη της. Οι γαστρεντερικές όμως παρενέργειες αυτών των φαρμάκων περιορίζουν τη χρησιμότητά τους.

Προς το παρόν οι στατίνες αποτελούν τα φάρμακα εκλογής για τη δυσλιπιδαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου. Ελαττώνουν τη σύνθεση της ολικής χοληστερόλης στο ήπαρ και κυρίως των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL). Μειώνουν την παραγωγή των VLDL με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και αυξάνουν τις τιμές της HDL-χοληστερόλης<sup>43-45</sup>. Αυτά τα φάρμακα, (όπως η συμβαστατίνη και η λοβαστατίνη με δόση έναρξης και συντήρησης από 10 και 20 mg την ημέρα), γενικώς δεν έχουν παρενέργειες και μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης κατά 20-45% και της LDL-χοληστερόλης κατά 30-60%. Η HDL χοληστερόλη τείνει να αυξηθεί κατά 10-15%, ενώ υπάρχει επίσης μείωση και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε μικρότερο βαθμό<sup>46,47</sup>. Τα επίπεδα της Lp(a) επίσης μπορούν να ελαττωθούν ειδικά σε ασθενείς που στην έναρξη της θεραπείας είχαν υψηλές τιμές<sup>48</sup>. Με τη μείωση των τιμών των λιπιδίων υπάρχει επίσης προστασία από τη συστηματική αθηροσκλήρυνση και επιβράδυνση του ρυθμού της πρόοδου της υποκείμενης νεφρικής νόσου<sup>49</sup>.

Σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας έχει και η χορήγηση των αναστολέων του μετατροπτικού ενζύμιου (ACE). Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους αποδεικνύουν ότι οι αναστολείς ACE ελαττώνοντας τη σπειραματική πίεση προάγουν την ελάττωση της έκκρισης της λευκωμάτινης, η οποία μειώνει την πρόοδο της υποκεί-

μενης νεφρικής νόσου. Η μείωση της πρωτεϊνουρίας μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση κατά 10-20% των επιπέδων της ολικής και LDL-χοληστερόλης, καθώς και της Lp(a)<sup>50</sup>. Παρόμοιες μεταβολές συμβαίνουν και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II<sup>51</sup>.

Η επικρατούσα άποψη επί του παρόντος, για τη χορήγηση ή όχι θεραπευτικής αγωγής, είναι ότι, ασθενείς με βαρύ νεφρωσικό σύνδρομο, με εμμένουσα λευκωματουρία που δεν αναμένεται να ελαττωθεί σύντομα με αιτιολογική θεραπεία, με έντονα διαταραγμένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών, είναι δυνατό να επωφεληθούν με φαρμακευτική υπολιπιδαιμική αγωγή.

Τελικά όμως, στο ερώτημα, σε ποιούς ασθενείς θα επιχειρηθεί φαρμακευτική παρέμβαση, ποιά φάρμακα θα χορηγηθούν και για πόσο χρονικό διάστημα, δε δόθηκε ακόμη ικανοποιητική απάντηση.

## ABSTRACT

**Pangidis P. Dyslipidemia in nephrotic syndrome.** Hippokratia 2000, 4 (3): 121-127

Dyslipidemia in nephrotic syndrome is closely related with the degree of proteinuria and hypoalbuminemia. On the other hand, the underlying glomerular pathologic lesion seems to play no important role.

Increased levels of total cholesterol, triglycerides, phospholipids, Lp (a), LDL, IDL and often VLDL are found, whereas changes in HDL levels are still under discussion.

The lipid metabolism disorders can be explained by multifactorial pathogenetic mechanisms, such as enhanced hepatic synthesis of lipoproteins, decreased or diverse lipoprotein catabolism and loss of a liporegulatory substance in the urine.

Changes of lipoprotein levels are reversible, following disease-specific treatment. Drugs, such as nicotinic acid, cholic acid binders, fibric acid derivatives and HMG CoA reductase inhibitors (statins), are currently used. Nevertheless, the question: what treatment, to which patient, for how long, still remains controversial.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαδάκης Ι. Τα λιπίδια στα νεφρικά νοσήματα. Εισαγωγή. Ελληνική Νεφρολογία 1996, 8 (2): 439-440

2. Joren J, Vilella E. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10 (3): 314-316
3. Rosenson RS. Secondary causes of dyslipidemia. *Up To Date* 1997, 6 (1): 1-2
4. Appel GB, Blum CB, Chien, et al. The hyperlipidemia of nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, osmotic pressure and viscosity. *N Engl J Med* 1985, 312: 1544-1548
5. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991, 39 (Suppl 31): S8-S15
6. Newmark S, Anderson C, Donadio J, Ellefson R. Lipoprotein profiles in adult nephrotics. *Mayo Clin Proc* 1975, 50: 359-364
7. Wheeler DC, Varghese Z, Moorhead JF. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1989, 9: 78-84
8. Gheraldi E, Rota E, Calandra S, et al. Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 1977, 7: 563-570
9. Rose BD. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome and renal failure. *Up To Date* 1997, 6 (1): 1-3
10. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1990, 323 (9): 579-84
11. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, Pettersson E, Alvestrand A. Lipoprotein (a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993, 44 (5): 1116-1123
12. Thomas ME, Freestone A, Varghese Z, Persaud JW, Moorhead JF. Lipoprotein (a) in patients with proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992, 7: 597-601
13. Wanner C, Raber D, Bartens W, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993, 119: 263-269
14. Μιλιάδης Χ, Σταμάτιος Κ, Ελισάφ Μ. Η λιποπρωτεΐνη Lp(a) και οι φαινότυποι της απολιποπρωτεΐνης (a) σε ασθενείς με χρόνια νεφρικά νοσήματα. *Ελληνική Νεφρολογία* 1999, 11 (2): 285-296
15. Zilleruelo G, Hsia S, Freundlich M, et al. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediat* 1984, 104: 61-64
16. Marsh J, Sparks C. Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis. *J Clin Invest* 1979, 64: 1229-1237
17. Cammeron GS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987, 10: 157-171
18. Ελισάφ Μ, Σταμάτιος Κ.Χ. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων στο νεφρωτικό σύνδρομο και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. *Ελληνική Νεφρολογία* 1990, 2 (1-2): 84-88
19. Baxter J, Goodman H, Allen J: Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis. *J Clin Invest* 1961, 40: 490-498
20. Vosnides G, Cammeron GS. Hyperlipidemia in renal disease. *Med J Aust* 1974, 2: 855
21. Yamagushi A, Fukuhara Y, Yamamata S, et al. Osmotic pressure regulates gene transcription of albumin and lipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992, 263: C397
22. Warwick GL, Casloke MJ, Boulton-Jones JM, et al. Low density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism* 1990, 39: 187-192
23. Nayak SS, Bhaskaranand N, Kanath KS, et al. Serum apolipoprotein A and B, lecithin: cholesterol acyl transferase activities and urinary cholesterol levels in nephrotic syndrome patients before and during steroid treatment. *Nephron* 1990, 54: 234-239
24. Cohen L, Cramp D, Lewis A, Tikner T. The mechanism of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome- Role of low albumin and the LCAT reaction. *Clinica Chim Acta* 1980, 104: 393-400
25. Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoprotein in nephrotic dyslipidemia: Comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995, 47: 579-583
26. Ordóñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993, 44 (3): 638-642
27. Keane WF, Kasick BL, O' Donnell MD. Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1988, 8: 261-271
28. Moorhead JF. Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int* 1991, 39 (Suppl. 31): S34-S39
29. Mallick NP, Short CD. The nephrotic syndrome and ischemic heart disease. *Nephron* 1981, 27: 54-57
30. Berlyne G, Mallick N. Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 1969, ii: 399-400
31. Curry R, Roberts W. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1977, 63: 183-192
32. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993, 22 (1): 135-142
33. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994, 23 (3): 331-346
34. Χριστοδουλίδου Χ. Τα λιπίδια στο νεφρωτικό σύνδρομο. *Ελληνική Νεφρολογία* 1996, 8 (2): 444-448
35. D' Amico G, Gentile GM. Pharmacological and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. *Kidney Int* 1991, 39 (Suppl. 31): S65-S69
36. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995, 48: 188-192
37. Diamond JR, Karnovsky MJ. Exacerbation of chronic amino nucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int* 1987, 32: 671-677
38. Kasiske BL, O' Donnell MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988, 33: 667-672
39. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987, 257: 3233-3240
40. Frick MH, Elo D, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. safety of treatment changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 1987, 317: 1237-1245
41. Gaw A, Shepherd J. Fibric acid derivatives. *Curr Op Lipid* 1991, 2: 39-42

42. Valeri A, Gelfand J, Blum C, Appel GB. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1986, 8 (6): 388-396
43. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 678-684
44. Brodford RH, Shear CL, Chremos, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991, 151: 43-51
45. Elisaf M, Darlarmanis M, Siamopoulos K.C, et al. Long term treatment of nephrotic hyperlipidemia with lovastatin. *Hellen Nephrol* 1992, 4 (2): 111-117
46. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 1993, 44: 424-429
47. Αποστόλου Θ, Μεταξάιος Γ, Σιακωτός Μ, και συν. Θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας του νεφρωσικού συνδρόμου με λοβαστατίνη. *Ελληνική Νεφρολογία* 1992, 4 (2) ; 105-110
48. Brown CD, Azvolam N, Thomas L, et al. Reduction of lipoprotein (a) following treatment with lovastatin in patients with unremitting nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995, 26: 170-175
49. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994, 46: 910-917
50. Keilani T, Schlechter WA, Levin ML, Batlle DC. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Am Intern Med* 1993, 118: 246-250
51. de Zeeuw D, Ganseroort RT, Dullaart RP, de Jong PE. Angiotensin II antagonism improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *J Hypertens* 1995, 13 (Suppl.1): S53-S58

*Αλληλογραφία*

Π. Παγκίδης

Ολύμπου 27

546 30 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 031 539596, 443987

*Corresponding author*

Pangidis P,

27 Olimpou str.

546 30 Thessaloniki

Greece

Tel: ++30 31 539596, 443987