

DISLIPIDEMIA E RISCHIO NELLA PATOLOGIA RENALE

G. Ligabue, F. Cavazzini, A. Albertazzi

Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Dyslipidemia and the risk of kidney disease

An abnormal lipid profile is very frequent in patients with kidney disease due to the well-known nephrotoxicity of lipids. During progression of chronic kidney disease, the excretion of triglycerides, LDL and proteins increases while the glomerular filtration rate declines. Blood lipoproteins and lipids are modulated depending on the type of treatment: hemodialysis, CAPD or renal transplant.

We analyzed many studies on dyslipidemia in patients with kidney disease by comparing different therapies. The use of statins reduces protein excretion and hyperlipidemia as well as progression of chronic renal failure with a direct effect on mesangial cell proliferation. A decrease in total cholesterol and LDL occurs in hemodialysis patients, a decrease in LDL and an increase in HDL occur in CAPD patients, and a decrease in LDL and triglycerides is observed in renal transplant recipients; in the latter, graft survival increases without there being any relevant correlation with immunosuppressive treatment. In conclusion, we found that statins are useful to contrast the progression of chronic kidney disease and atherosclerosis in hemodialysis and CAPD patients and to reduce chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S8-12)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

CAPD,
CKD,
Haemodialysis,
Lipids,
Renal transplant,
Statins

PAROLE CHIAVE:

CAPD,
IRC,
Emodialisi,
Lipidi,
Trapianto renale,
Statine

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Alberto Albertazzi
Divisione di Nefrologia Dialisi e
Trapianto Renale
Azienda Ospedaliero Universitaria
di Modena
Università degli Studi di Modena e
Reggio Emilia
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
e-mail: albertazzi.alberto@unimore.it

METABOLISMO DEI LIPIDI E DELLE LIPOPROTEINE

Nel plasma i lipidi vengono trasportati da particelle solubili in acqua chiamate lipoproteine, costituite da un core di molecole lipidiche non polari (trigliceridi ed esteri del colesterolo), circondato da un *envelope* di apolipoproteine specifiche, fosfolipidi ed altri lipidi polari. Le lipoproteine plasmatiche sono comunemente classificate in base alle loro caratteristiche all'ultracentrifugazione in: chilomicroni, lipoproteine ad alta densità (HDL, *high-density*), lipoproteine a densità intermedia (IDL, *intermediate-density*), lipoproteine a bassa densità (LDL, *low-density*) e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL, *very-low-density*) (1).

I chilomicroni trasportano i trigliceridi ed il colesterolo provenienti dalla dieta, assorbiti dall'intestino, e dai prodotti endogeni del metabolismo epatico, verso i siti di utilizzo (cellule muscolari e ghiandole produttrici di steroidi) o di stoccaggio dei lipidi (adipociti). I chilomicroni vengono prodotti dagli enterociti, contengono trigliceridi, esteri del colesterolo, fosfolipidi e diverse apolipoproteine tra cui apoB-48, apoA-I, apoA-II e apoA-IV.

Durante il passaggio nel circolo linfatico, i chilomicroni nascenti acquisiscono apoE, apoC e ulteriori molecole di colesterolo da parte delle HDL-2 con cui scambiano apoA-I, apoA-II e fosfolipidi. Questa transazione tra HDL e chilomicroni è necessaria per la successiva lipolisi dei chilomicroni ad opera della *lipoprotein-lipasi* (LPL), inoltre l'acquisizione di apoE è necessaria per il riconoscimento dei chilomicroni sulla superficie delle cellule endoteliali, mentre apoC-II serve all'attivazione dell'LPL. Durante l'idrolisi dei trigliceridi, i chilomicroni rilasciano nei capillari acidi grassi liberi, subito riassorbiti dai miociti e/o dagli adipociti, necessari per la produzione e l'accumulo di riserve di energia (1).

Le VLDL sono prodotte nel fegato e trasportano i lipidi endogeni verso i tessuti periferici. Le VLDL nascenti contengono trigliceridi, colesterolo, apoB-100, apoE, apoA-I ed apoA-II. Dopo il rilascio in circolo, le VLDL acquisiscono da HDL-2 apoC e apoE, scambiando con queste apoA-I, apoA-II e fosfolipidi. Come per i chilomicroni questa transazione è importante per il metabolismo delle VLDL da parte di LPL e per l'attivazione dei recettori delle VLDL sulle cellule endoteliali attraverso apoE. L'idrolisi

del 70% del contenuto di trigliceridi delle VLDL dà origine alle LDL, inoltre rilascia acidi grassi, che diffondono verso i miociti o gli adipociti adiacenti (1).

Le HDL sono importantissime per la protezione dall'aterosclerosi da malattie renali e altro, sono trasportatrici dell'eccesso di colesterolo dai tessuti extraepatici verso il fegato. Inoltre sono fondamentali nel metabolismo delle lipoproteine ad alto contenuto di trigliceridi fungendo da trasportatrici di apoC ed apoE per i chilomicroni e le VLDL. Infine sono delle potenti inibitrici endogene dell'infiammazione, dell'adesione delle piastrine e dell'ossidazione delle LDL (1).

DISLIPIDEMIA E MALATTIA RENALE

Un assetto lipidico anormale è estremamente frequente nei pazienti con malattie a carico dei reni anche perché la nefrotossicità dei lipidi è nota da tempo (2). Come nel meccanismo aterosclerotico, l'accumulo di lipidi provoca attivazione e proliferazione delle cellule mesangiali con produzione di citochine che richiamano monociti, i quali vengono trasformati in macrofagi residenti. I macrofagi a loro volta, nutrendosi di lipidi, si trasformano in *foam cells* ben visibili nei primi stadi di diverse glomerulonefriti e i macrofagi attivati producono altri fattori di crescita che stimolano la proliferazione cellulare. Le cellule mesangiali, i macrofagi e le *foam cells* producono specie ossidanti che ossidano le LDL, le quali a loro volta, causano un ulteriore reclutamento di monociti, citotossicità sulle cellule mesangiali e disfunzione endoteliale (Fig. 1).

Nella sindrome nefrosica si ha una ridotta pressione oncotica che comporta aumentata sintesi epatica di lipoproteine, con iperlipoproteinemia, che genera quindi un meccanismo a *feed-back*. Essa è spesso associata ad un aumento delle lipoproteine ricche in colesterolo e trigliceridi, in particolare LDL, IDL e VLDL che nell'87% dei casi sono maggiori a 200 mg/dL, nel 53% > a 300 mg/dL e nel 25% > a 400 mg/dL.

La dislipidemia è quindi considerata un fattore di rischio per la progressione della malattia renale, in particolare vanno considerati fattori predittivi per l'insorgenza di disfunzioni renali, elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL, LDL ed apoB, ma non del colesterolo totale.

PROFILO LIPIDICO E DELLE LIPOPROTEINE NELL'IRC

I livelli dei trigliceridi plasmatici sono generalmente elevati nei pazienti con IRC, mentre la concentrazione di colesterolo è normale o ridotta (1). Contemporaneamente si ha un incremento della *clearance* delle VLDL con accumulo delle IDL. Analogamente

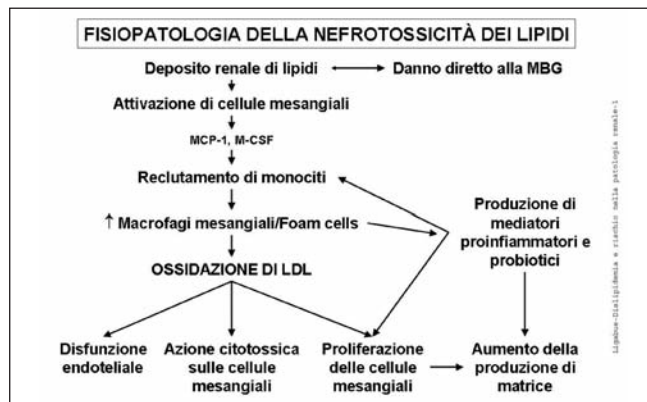


Fig. 1 - Fisiopatologia della nefrotossicità dei lipidi.

aumenta la concentrazione plasmatica dei chilomicroni, mentre le LDL sono normali od occasionalmente elevate nei pazienti con IRC in fase terminale (ESRD). La concentrazione plasmatica delle HDL è infine ridotta in modo consistente. Ovviamente l'assetto lipidico cambia con il progredire del danno renale e a seconda della terapia dialitica sostitutiva, in genere comunque si ha una redistribuzione dei livelli di colesterolo dalle HDL verso le VLDL e le LDL, mentre i trigliceridi vengono rimossi in modo incompleto dalle LDL e dalle HDL (1).

DISLIPIDEMIA E PROGRESSIONE DELLA IRC

Il riscontro di alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL sono frequenti in pazienti con IRC, al contrario i valori basali di proteinuria e della *clearance* della creatinina sono fattori di rischio indipendenti nel predire la progressione della nefropatia (3).

Nella nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgA-N) la prognosi è estremamente variabile e all'incirca il 10-20% dei pazienti vanno verso l'insufficienza renale terminale che raggiungono in circa 10 anni dalla diagnosi. Iperensione, proteinuria e insufficienza renale alla diagnosi sono considerati fattori di rischio ed a questi vanno aggiunte anomalie dell'assetto lipidico, in particolare ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. In pazienti con IgA-N l'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio della progressione della malattia, in particolare nello studio di Syrjänen, in cui sono stati analizzati 223 casi di IgA-N con un *follow-up* di 10 anni, è stato visto che se i livelli di trigliceridi al momento della diagnosi erano maggiori di 1.7 mmol/L vi era progressione verso l'IRC (4).

Lo studio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) dimostra che la dislipidemia contribuisce ad accelerare l'andamento dell'insufficienza renale ed in particolare che i livelli di HDL, HDL-2 e trigliceridi sono importanti fattori da prendere in considerazione (5). In par-

ticolare un eccesso di lipoproteine trasportatrici di colesterolo, in associazione a bassi livelli di HDL giocano un ruolo importante nel declino della funzione renale, molto più del colesterolo totale e delle LDL. Pertanto l'utilizzo di farmaci per la riduzione dei livelli dei lipidi circolanti e una dieta povera di colesterolo sono utili nei pazienti con IRC. I modelli animali, riportati in molti studi, evidenziano sempre la presenza di depositi lipidici nei glomeruli (*foam cells*) a cui si accompagnano danni renali e iperlipidemia (5).

Una rapida progressione del danno renale (GFR -5.9 mL/min/1.73 m² per anno) si osserva nei pazienti con LDL elevate e proteinuria, con un *cut-off* di 3g/24 h, mentre bassi livelli di LDL sono correlati con una riduzione dell'escrezione delle proteine urinarie (6). I livelli di LDL sono associati in modo significativo alla progressione delle glomerulonefriti croniche, l'aumento di concentrazione delle lipoproteine apoB all'interno del range IDL-LDL è associato alla progressione della malattia renale per il loro ruolo aterosclerotico nei confronti di glomeruli e del settore tubulo-interstiziale. In particolare l'epitelio glomerulare possiede i recettori per le LDL ed è in grado di internalizzare le IDL (7). Nei pazienti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2, l'ipercolesterolemia è un ulteriore fattore di rischio che porta a declino della funzione renale. Studi clinici dimostrano che l'iperlipidemia può essere contrastata a diversi livelli, agendo sul fegato mediante l'uso di acido nicotinico, con fibrati a livello di VLDL e di IDL, ed infine mediante statine, che hanno come meccanismo d'azione direttamente il recettore delle LDL. In particolare le statine hanno diversi effetti pleiotropici: migliorano la funzione endoteliale, riducono l'ossidazione delle LDL, riducono l'aggregazione piastrinica, riducono i livelli di fattori pre-coagulanti ed inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Il trattamento con statine riduce la proteinuria e l'ipercolesterolemia, riducendo la progressione del danno renale. Questi farmaci agiscono anche sulla proliferazione delle cellule mesangiali e muscolari lisce, indotta da PDGF, fattori di crescita e citochine, tra cui MCP-1 e MCSF (8). Analizzando diversi studi clinici emerge una tendenza generale alla riduzione della proteinuria e quindi ad un rallentamento della progressione dell'insufficienza renale, mediante trattamento con farmaci ipolipemizzanti, anche se molti studi vanno interpretati con cautela (Fig. 2) (9).

DISLIPIDEMIA IN EMODIALISI E DIALISI PERITONEALE

I pazienti sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo hanno un'elevata incidenza di dislipidemia, generalmente con elevati livelli di trigliceridi, apoB lipoproteine e HDL. Questo assetto lipidico può essere modificato a seconda del trattamento dialitico e da fattori di

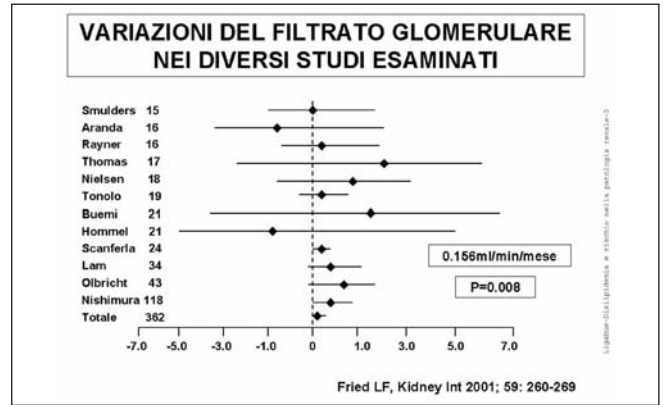


Fig. 2 - Meta analisi di diversi studi rispetto alle modificazioni del filtrato glomerulare.

LIPOPROTEINE (mg/dl)	Colesterolo > 240mg/dl	LDL >130mg/dl	HDL <35mg/dl	Trigliceridi >200mg/dl	Lp(a) >30mg/dl
Popolazione generale	20	40	15	15	15
Emodialisi	20	30	50	45	30
Dialisi peritoneale	25	45	20	50	50

Liu J, Seminars in Dialysis 2006; 19: 32-40

Fig. 3 - Prevalenza delle alterazioni lipoproteiche in dialisi.

comorbidità come il diabete. In particolare in pazienti con ESRD si è dimostrato un aumento dei livelli di VLDL, IDL, trigliceridi, della lipoproteina Lp(a) e delle LDL ossidate, con bassi livelli di HDL (10).

Pazienti in emodialisi mostrano elevati livelli di LDL, VLDL, IDL, accumulo di trigliceridi legati ad apoB e bassi livelli di HDL. Si ha uno *shift* nella dimensione delle LDL, con predominanza delle LDL piccole, dense e ricche in apoB, dovuto ad alterazioni del metabolismo delle HDL e/o ad anomalie nell'attività della proteina di trasporto degli esteri del colesterolo, che è responsabile degli scambi tra le HDL antiaterogene, le VLDL e le LDL proaterogene (Fig. 3) (10). In pazienti in emodialisi cronica è stata dimostrata una correlazione tra i livelli di IDL, VLDL e LDL e lo sviluppo di aterosclerosi dell'aorta (11). Inoltre durante il trattamento emodialitico l'eparina riduce le riserve di lipoprotein lipasi, l'acetato/glucosio del liquido di dialisi aumentano la trigliceridemia ed il tipico deficit di car-

nitina può causare alterazioni lipidiche.

Pazienti in dialisi peritoneale hanno un profilo lipidico più aterogeno con aumento delle VLDL, delle LDL, un'ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia più severa ed il profilo delle apolipoproteine mostra un aumento dei livelli di apoB, apoE e apoC-III, importante inibitore della LPL (Fig. 3) (10, 12). Inoltre bisogna considerare l'assorbimento del glucosio dalla soluzione dialitica, quale substrato per la lipogenesi e la perdita di proteine dal peritoneo, con stimolo alla sintesi epatica, pertanto i pazienti in dialisi peritoneale possiedono un elevato numero di fattori dislipidemici e per il 90% di essi è necessario l'utilizzo di farmaci e cambiamenti nello stile di vita (12).

In entrambi questi due gruppi di pazienti è quindi necessario l'utilizzo di terapie per abbassare i livelli lipidici; i fibrati, la classe più potente di farmaci per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, non sono però ottimali per la loro *clearance* renale e per il fenomeno di raddoppiamento ad alti dosaggi (13), pertanto si consiglia l'utilizzo di statine. Nei pazienti in emodialisi la terapia con statine fa ridurre i livelli di colesterolo totale e di colesterolo-LDL, si riducono tutti i sottogruppi di LDL (LDL 1, 2, 3, 4), ma non si ha un cambiamento significativo di trigliceridi, VLDL ed HDL (13). Nei pazienti in CAPD la terapia con statine porta ad una riduzione delle LDL, delle HDL, del colesterolo e dei trigliceridi, con un aumento delle HDL (14). L'utilizzo di soluzioni per dialisi peritoneale contenenti icodestrina, portano ad una riduzione dei trigliceridi, delle VLDL, del colesterolo totale e delle LDL con conseguente beneficio per i pazienti (15).

DISLIPIDEMIA DOPO TRAPIANTO RENALE

I pazienti che ricevono un trapianto renale hanno un aumentato rischio di malattia cardiovascolare precoce, hanno un assetto lipidico alterato ed il trattamento con corticosteroidi e ciclosporina favorisce l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia. Generalmente l'assetto lipidico tipico del paziente con ESRD cambia dopo trapianto renale con un aumento del colesterolo totale, delle LDL, lieve aumento dei livelli di trigliceridi e con livelli di HDL normali. L'ipercolesterolemia, nel paziente trapiantato, mostra un progressivo aumento negli anni. Queste anomalie lipidiche sono associate a diversi fattori come l'età, il sesso maschile, l'obesità, il diabete, la proteinuria ed infine il trattamento immunosoppressivo (16). È stato, infatti, osservato che la conversione da ciclosporina a tacrolimus è associata ad una riduzione significativa dei livelli di LDL, apoB, trigliceridi e LDL ossidate (16). La dislipidemia può quindi essere considerata come un fattore che influenza la CAN (*Chronic Allograft Nephropathy*). Diversi studi sono stati effettua-

ti per valutare l'utilizzo delle statine dopo trapianto renale e per verificarne l'efficacia e la sicurezza. Uno di questi è lo studio ALERT (*Assesment of LEscol in Renal Transplant*) (17) in cui si sono valutati 2101 pazienti trapiantati con randomizzazione di statina/placebo e considerando tutti gli eventi avversi di tipo cardiologico. Nei pazienti trattati con statine si è verificata una netta riduzione del colesterolo-LDL con un numero inferiore di eventi avversi cardiaci rispetto al gruppo trattato con placebo, inoltre si è visto che il farmaco ha un'interazione minima con la terapia immunosoppressiva. L'ipertrigliceridemia è più frequente nei pazienti trattati con ciclosporina+micofenolato mofetile+prednisone e il trattamento con statine è un indicatore della sopravvivenza dell'organo indipendentemente dall'effetto del trattamento con micofenolato (16). L'utilizzo delle statine ha un effetto modulante che può portare ad una più bassa incidenza di rigetto acuto ed è quindi protettivo sulla sopravvivenza del rene trapiantato.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

È frequente riscontrare nei pazienti nefropatici un assetto lipidico alterato anche per la nota nefrotossicità dei lipidi. Con il progredire dell'insufficienza renale cronica si ha un aumento della trigliceridemia e delle LDL con incremento della proteinuria e riduzione del GFR. Modulazioni delle lipoproteine e dei lipidi si verificano indipendentemente dal tipo di trattamento sostitutivo: emodialisi, CAPD e trapianto renale.

Sono stati analizzati numerosi studi sulla dislipidemia in pazienti con danno renale, mettendo a confronto le varie terapie possibili.

La somministrazione di statine riduce la proteinuria e la iperlipidemia controllando anche la progressione dell'insufficienza renale cronica con un meccanismo diretto sulla proliferazione delle cellule mesangiali. Nei pazienti in emodialisi si verifica la riduzione del colesterolo totale e delle LDL, in CAPD si ha riduzione delle LDL e aumento delle HDL, nel trapianto renale, infine, si riscontra una riduzione del colesterolo-LDL, dei trigliceridi e un aumento della sopravvivenza d'organo non correlata con il trattamento immunosoppressivo.

Abbiamo verificato che l'utilizzo di statine, quali farmaci ipolipemizzanti, è utile per contrastare sia la progressione dell'insufficienza renale cronica che l'aterosclerosi in pazienti emodializzati e sottoposti a CAPD, come pure nei pazienti trapiantati con riduzione della nefropatia cronica del trapianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F262-72.
2. Agarwal R, Curley TM. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2005; 330: 69-81.
3. Massy ZA, Nguyen Khoa T, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2392-7.
4. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternak A. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42.
5. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301.
6. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-15.
7. Grone HJ, Walli AK, Grone E, Kramer A, Clemens MR, Seidel D. Receptor mediated uptake of apoB and apoE rich lipoproteins by human glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 1990; 37: 1449-59.
8. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 565-70. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 193.
9. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
10. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19 (1): 32-40.
11. Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, et al. Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 153: 257-8.
12. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, et al. Prevalence of dyslipidemic risk factors in haemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 2003; S113-6.
13. Van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R. Atorvastatin and simvastatin in patients on haemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J Nephrol* 2003; 16: 238-44.
14. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC. Atorvastatin in CAPD Study Investigators. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61: 1469-74.
15. Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int* 2001; 21: 275-81.
16. Del Castillo D, Cruzado JM, Manel Diaz J, et al. The effects of hyperlipidemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (Suppl. 3): iii67-71.
17. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.