

ARTICOLI ORIGINALI

Le alterazioni del metabolismo lipidico nella malattia renale cronica



Stefano Bianchi¹, Alessandro Baronti¹, Renato Cominotto¹, Roberto Bigazzi²

(1) UOC Nefrologia e Dialisi II, Livorno SUD, ASL Nordovest, Regione Toscana

(2) UOC Nefrologia e Dialisi I, Livorno NORD, ASL Nordovest, Regione Toscana

Corrispondenza a: Stefano Bianchi; Viale Alfieri 36, 57100 Livorno; Tel: +39 0586614383; E-mail: stefano2.bianchi@uslnordovest.toscana.it

Abstract

Indipendentemente dalla causa e dal grado di deficit della funzione renale, i pazienti con una malattia renale cronica (MRC) presentano significative ed importanti alterazioni del metabolismo lipidico. La dislipidemia osservata in questi pazienti infatti, fino dagli stadi iniziali della malattia ed in misura sempre maggiore quanto più elevata è la proteinuria e maggiore la riduzione della filtrazione glomerulare, si caratterizza per alterazioni quantitative e qualitative delle lipoproteine, degli enzimi lipolitici e dei recettori delle lipoproteine. Con il progredire della MRC, si osserva invariabilmente un aumento dei trigliceridi circolanti ed una riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), mentre le lipoproteine a bassa densità (LDL) non manifestano modificazioni quantitative rilevanti, con la eccezione di quanto osservato nelle nefropatie intensamente proteinuriche e nella sindrome nefrosica. Tuttavia, anche in presenza di LDL normali o ridotte, si assiste ad una progressiva modificazione qualitativa di queste con aumento delle LDL aterogene "piccole e dense" (sdLDL) e delle LDL ossidate. Negli stadi più evoluti della malattia renale si osserva una riduzione delle lipoproteine contenenti ApoA ed un aumento delle lipoproteine ApoB ricche in trigliceridi.

Nei pazienti con proteinuria elevata ed in quelli che presentano il quadro clinico della sindrome nefrosica, anche in presenza di una normale funzione renale, il profilo lipidico diviene marcatamente aterogenico anche da un punto di vista quantitativo, con elevati valori

circolanti di colesterolo, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) ed intermedia (IDL), lipoproteina (a) ed una marcata riduzione delle HDL. In assenza di proteinuria significativa le modificazioni del profilo lipidico, quando misurate con le usuali metodiche quantitative, non appaiono particolarmente preoccupanti da un punto di vista del profilo del rischio aterogeno. In particolare i valori del colesterolo plasmatico si collocano nell'ambito della normalità e talvolta sono addirittura ridotti. È peraltro ipotizzabile che le alterazioni qualitative dei lipidi circolanti (aumento delle sdLDL, delle LDL ossidate e delle VLDL e riduzione delle HDL con relativo aumento delle frazioni lipidiche ad alta densità "disfunzionanti") che si comportano come fattori pro-aterosclerotici, contribuiscano in modo significativo a determinare il profilo di elevato rischio cardiovascolare peculiare del paziente con MRC.

Il profilo lipidico della MRC ha in definitiva caratteristiche molto simili, e condivide un analogo profilo di rischio aterosclerotico, a quello osservato nel diabete mellito di tipo 2, nella sindrome metabolica e nella obesità, condizioni queste tutte associate ad insulino-resistenza e responsabili di una elevata predisposizione a sviluppare un danno renale.

Parole chiave: Dislipidemia, lipoproteine aterogene, malattia renale cronica, sindrome nefrosica

Introduzione

Il metabolismo lipidico nella MRC è profondamente alterato e spesso condizionato dalla coesistenza di condizioni, quali il diabete mellito, la sindrome metabolica e l'obesità, esse stesse di per se responsabili di un peculiare fenotipo dislipidemico. La MRC si accompagna a importanti alterazioni sia quantitative che qualitative a carico delle lipoproteine circolanti [1]. Queste alterazioni variano a seconda dello stadio di malattia ma sono presenti durante tutta la storia naturale di questa, dai suoi stadi più precoci fino allo stadio di malattia renale in stadio terminale. È importante sottolineare che le alterazioni del profilo lipidico del paziente nefropatico cronico tradizionalmente riportate sono spesso quelle tipiche della forma più avanzata della MRC e delle forme intensamente proteinuriche responsabili da un punto di vista clinico del quadro della sindrome nefrosica. Tuttavia, anche in conseguenza della maggiore propensione mostrata negli ultimi anni ad identificare più precocemente gli stadi iniziali della MRC, si è osservato che anche in questi sono presenti peculiari alterazioni del metabolismo lipidico, con le caratteristiche fenotipiche della dislipidemia aterogena.

Il profilo lipidico dei pazienti che presentano una MRC hanno caratteristiche uniche e peculiari, significativamente diverse rispetto a quanto è osservabile nella popolazione generale. Queste alterazioni lipidiche sono presenti in tutti gli stadi della malattia ma si differenziano in parte in base al deficit della funzione renale, alla presenza di un trattamento sostitutivo (dialisi e trapianto) ed alla entità della proteinuria. La frequente associazione della MRC con il diabete mellito e la sindrome metabolica, condizioni ambedue caratterizzate da profonde alterazioni del metabolismo lipidico, contribuisce a caratterizzare e rendere ancora più complessa la interpretazione delle alterazioni lipidiche osservabili in questi pazienti.

Le anomalie lipidiche quantitative evidenziabili nella MRC sono rappresentate da un costante aumento dei trigliceridi plasmatici, da una riduzione del colesterolo HDL e da valori di colesterolo totale e colesterolo LDL che possono essere ridotti, nella norma o lievemente aumentati. Gli studi epidemiologici indicano che circa il 40-50% dei pazienti con MRC presenta un aumento dei trigliceridi circolanti, mentre un aumento del colesterolo totale si riscontra solo nel 20-30% dei casi e in particolare l'aumento del colesterolo LDL è osservabile solo in una percentuale

minore di pazienti [2]. Questi parametri, usualmente utilizzati nella pratica clinica per valutare quantitativamente il profilo lipidico, non rendono nel paziente con MRC, con l'eccezione di quanto avviene nella sindrome nefrosica conclamata, immediatamente percepibile la reale entità della dislipidemia e pertanto possono far sottovalutare clinicamente le reali modificazioni aterogene del quadro dislipidemico di questi pazienti.

Le lipoproteine: principali caratteristiche e classificazione

Il colesterolo ed i trigliceridi e più in generale tutte le particelle lipidiche sono insolubili nel plasma e pertanto necessitano di un supporto proteico al fine di poter essere trasportate nel torrente circolatorio. I complessi lipidi-proteine (lipoproteine) costituiscono pertanto la modalità di trasporto dei lipidi dalla sede di assorbimento o di sintesi alla sede di utilizzo o deposito. In particolare questa modalità di trasporto dei lipidi consente la distribuzione dei trigliceridi al tessuto muscolare a scopo energetico, al tessuto adiposo con finalità di deposito e la distribuzione del colesterolo alle varie sedi periferiche per le sue numerose utilizzazioni (turn over delle membrane cellulari, sintesi degli acidi biliari e degli ormoni etc).

La presenza di un sistema di trasporto "inverso" del colesterolo (dalla periferia al fegato), sempre ad opera di lipoproteine dedicate, completa questo sistema.

Le lipoproteine circolanti sono costituite da colesterolo esterificato e non, trigliceridi, fosfolipidi e proteine (apolipoproteine). Il core della lipoproteina è costituito da lipidi, l'involucro periferico da fosfolipidi ed apolipoproteine (Figura 1). La densità delle lipoproteine è determinata dalla percentuale relativa di lipidi e proteine costituenti. Da un punto di vista pratico le lipoproteine possono essere distinte in chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), bassa (LDL) ed alta (HDL). Una ulteriore suddivisione prevede lipoproteine a densità intermedia (IDL) e diverse sottoclassi delle lipoproteine HDL (HDL₁, HDL₂ ed HDL₃).

In base alla loro composizione le lipoproteine possono essere distinte, in base alla apolipoproteina costituente, in due sottoclassi. La prima è costituita da lipoproteine contenenti apolipoproteine A, l'altra da lipoproteine contenenti apolipoproteine B. La prima classe si riscontra prevalentemente nelle HDL, la seconda (denominata anche non HDL) nelle VLDL, IDL e LDL. Le lipoproteine ApoB costituiscono la via di trasporto centrifuga mentre le lipoproteine ApoA sono prevalentemente coinvolte nei meccanismi di trasporto inverso del colesterolo.

Studi condotti in pazienti con MRC hanno dimostrato che le lipoproteine contenenti ApoB ed in particolare quelle che contengono ApoC-III sono quelle maggiormente implicate nella genesi dei processi aterosclerotici, osservabili con grande frequenza nei pazienti nefropatici.

Le lipoproteine ApoB hanno essenzialmente due origini: le ApoB-48 di origine intestinale e le ApoB-100 epatiche. Tutte le lipoproteine ApoB danno origine a

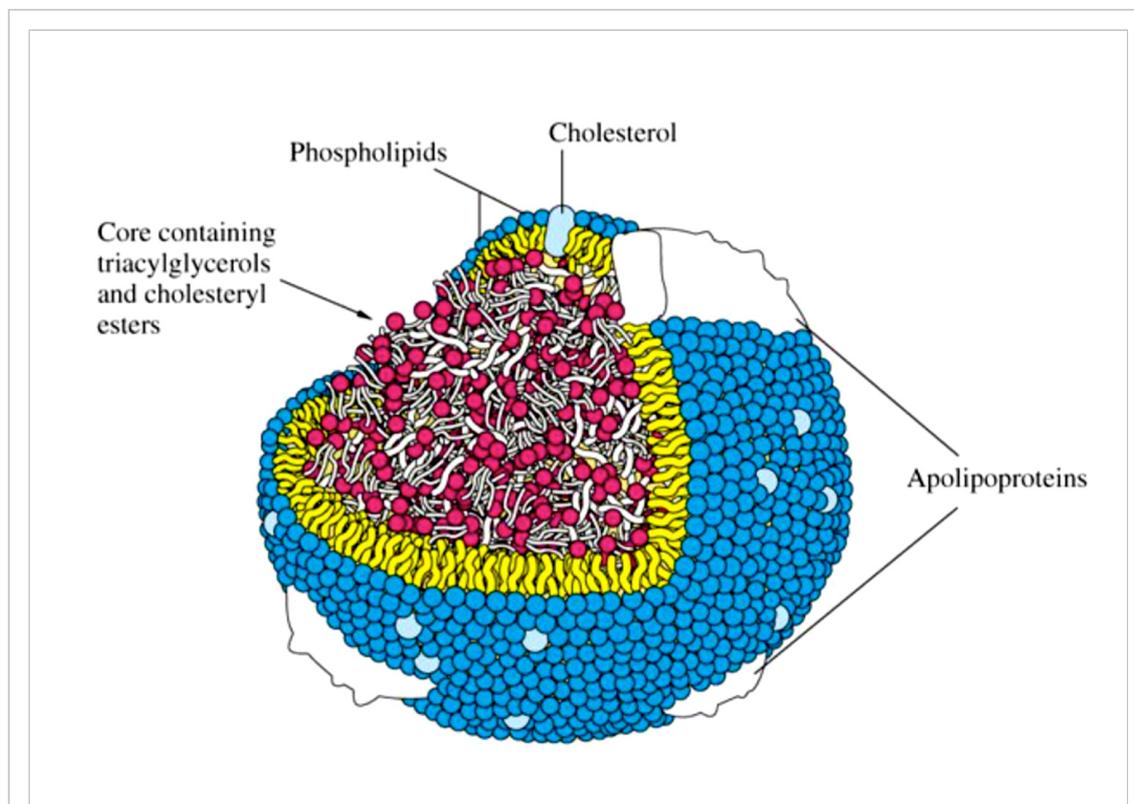


Figura 1.

Rappresentazione schematica della struttura di una lipoproteina.

Apolipoproteins: apolipoproteine; Cholesterol: colesterolo; Phospholipids: fosfolipidi; Triacylglycerols: triacilgliceroli; Cholesteryl esters: colesterolo esterificato.

particelle “remnant” ricche in colesterolo di dimensioni sempre più piccole che vengono trasformate in acidi grassi e distribuiti a scopo energetico ai tessuti periferici [3].

Le principali caratteristiche delle lipoproteine circolanti sono riportate nella Tabella 1.

La dislipidemia del paziente con MRC

La MRC si caratterizza per alterazioni quantitative dei lipidi circolanti così come per una significativa alterazione della composizione delle lipoproteine. Le alterazioni più peculiari e più frequentemente osservate in questi pazienti, in tutte le fasi della malattia, da quelle iniziali alla terapia sostitutiva, sono un aumento dei trigliceridi e delle lipoproteine contenenti ApoB ed ApoC ricche in trigliceridi, una riduzione delle LDL e VLDL ed un aumento delle sdLDL, chilomicroni remnant ed una costante riduzione delle HDL, con ridotta trasformazione della frazione HDL₃ in HDL₂, maggiormente implicata nei meccanismi di protezione vascolare, oltre ad una globale riduzione delle attività antiinfiammatorie, antiossidanti e della capacità di trasporto inverso del colesterolo da parte di queste particelle lipidiche ad alta densità [2]. In genere, le alterazioni qualitative delle lipoproteine circolanti sono

preponderanti rispetto a quelle quantitative. Queste anomalie inoltre sono di più frequente riscontro nelle fasi più evolute (stadio III-V, terapia sostitutiva e sindrome nefrosica) mentre sono meno ben determinate negli stadi iniziali della malattia. Nello studio di comunità MultiEthnic Study of Atherosclerosis Lipoprotein, effettuato in 5109 soggetti con filtrazione glomerulare stimata >60 mL/min/1.73m² e nel quale la struttura delle lipoproteine circolanti veniva misurata mediante risonanza magnetica nucleare, si evidenziava che anche in stadi precoci di malattia erano presenti alterazioni qualitative del profilo lipidico (incremento delle sdLDL, IDL e riduzione di alcune frazioni delle HDL) non evidenziabili con le convenzionali metodiche laboratoristiche quantitative [4]. Simili risultati sono stati riportati in altri studi che hanno dimostrato come, anche in stadi precoci di malattia renale ed in misura sempre maggiore con il deteriorarsi della funzione renale ed all'aumentare della proteinuria, anche in assenza di dislipidemia quantitativa, sono evidenziabili in particolare aumentati livelli di lipoproteine ApoCIII ricche in trigliceridi, sdHDL ed LDL ossidate [5] [6].

Le principali caratteristiche della dislipidemia osservabile nei pazienti con MRC sono riportate nella Figura 2.

Tabella 1. Caratteristiche principali delle lipoproteine circolanti

Lipoproteine	Funzione	Contenuto relativo (%) nella lipoproteina				Apolipoproteine
		TG	Col	FI	Pro	
Chilomicroni	Trasporto dei TG alimentari al fegato ed ai tessuti periferici	90	5	3	2	B-48, C-II, C-III, A-IV, E
VLDL	Trasporto dei TG endogeni 60 dal fegato ai tessuti periferici	60	20	14	6	B-110, C-II, C-III, E
IDL	Metaboliti intermedi fortemente aterogeni	20	40	22	18	B-100, E
LDL	Trasporto del Col dal fegato ai tessuti periferici	7	50	22	21	B-100
HDL	Trasporto inverso del Col dai ai tessuti periferici al fegato	5	25	26	44	A-I, A-II, A-IV
Lp(a)	Sconosciuta	5	45	20	26	apo(a), B-100

Col:colesterolo; TG:trigliceridi; Pl:fosfolipidi; Pro:proteine; MRC:malattia renale cronica; VLDL:lipoproteine a densità molto bassa; IDL:lipoproteine a densità intermedia; LDL:lipoproteine a bassa densità; HDL:lipoproteine ad alta densità; Lp(a):lipoproteina(a)

Parametro	MRC stadio I-V	Sindrome nefrosica	Emodialisi	Dialisi Peritoneale
Colesterolo totale	↗	↑↑	→↑	↑
Colesterolo LDL	↗	↑↑	→↑	↑
Colesterolo HDL	↓	↓	↓	↓
Colesterolo non-HDL	↗	↑↑	→↓	↑
Trigliceridi	↗	↑↑	↑	↑↑
Lp(a)	↗	↑↑	↑	↑↑
ApoA-I	↘	↑	↓	↓
ApoA-IV	↗	↑	↑	↑
ApoB	↗	↑↑	→↓	↑

MRC:malattia renale cronica. Il colesterolo non-HDL include il colesterolo contenuto nelle LDL, VLDL, IDL e chilomicroni.

Legenda delle frecce: normale (→), aumentato (↑), marcatamente aumentato (↑↑), ridotto (↓), quando confrontato con controlli sani. In aumento (↗), in riduzione (↘) con il progredire dello stadio di MRC.

Figura 2. Principali alterazioni lipidiche nella malattia renale cronica

Le alterazioni quantitative e qualitative delle lipoproteine nella MRC

Ipertrigliceridemia

I trigliceridi plasmatici aumentano già negli stadi iniziali della MRC e mostrano le concentrazioni più elevate nella sindrome nefrosica e nei pazienti in terapia sostitutiva, in particolare in quelli trattati con dialisi peritoneale. I trigliceridi si riscontrano essenzialmente in due tipi di lipoproteine, i chilomicroni sintetizzati a livello intestinale per il trasporto degli acidi grassi alimentari e le VLDL sintetizzate nel fegato per il trasporto degli acidi grassi endogeni. L'incremento dei trigliceridi nella MRC è riconducibile sostanzialmente a due meccanismi: aumentata sintesi e ridotta clearance di queste lipoproteine [7]. La prima condizione si verifica sia come conseguenza della ridotta tolleranza ai carboidrati caratteristica della MRC sia per un aumento della sintesi di VLDL da parte del fegato. Da sottolineare a questo proposito che il complesso degli enzimi implicati nella sintesi dei trigliceridi è aumentato nel tessuto adiposo di ratti con insufficienza renale cronica terminale [2]. Il diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT) è un enzima epatico posto nella parte terminale del percorso della sintesi dei trigliceridi. In ratti proteinurici ed in particolare in quelli che presentano una sindrome nefrosica (modello di nefrectomia 5/6 ed altri) è documentata una aumentata espressione di questo enzima, fortemente implicato nella aumentata sintesi di trigliceridi che caratterizza la sindrome nefrosica e più in genere tutte le nefropatie associate a proteinuria significativa. Una aumentata espressione di questo enzima non è stata invece documentata in modelli sperimentali di ratti scarsamente proteinurici, dove al contrario essa sembra essere ridotta, a dimostrazione che la proteinuria rappresenta un importante segnale per la regolazione del DGAT [8].

Una ridotta clearance dei trigliceridi è principalmente attribuibile a una minore attività della lipoproteinlipasi (LPL) e della lipasi epatica, riconducibile ad una riduzione quantitativa e qualitativa del pool enzimatico, aggravata nel paziente in trattamento emodialitico dalla ciclica somministrazione di eparina, da un aumento del rapporto apolipoproteina C-III/apolipoproteina C-II, e ad un incremento nel plasma di fattori inibenti questi sistemi enzimatici [9] [10]. L'incremento dei fattori in grado di inibire il catabolismo dei trigliceridi rappresenta probabilmente la causa più importante dell'aumento dei trigliceridi plasmatici osservabile nei pazienti con MRC. L'apolipoproteina C-II è un attivatore della LPL, mentre l'apolipoproteina C-III è un inibitore di questo enzima. L'aumento del loro rapporto è responsabile di una globale riduzione della attività della LPL, con conseguente aumento della trigliceridemia. Altro sostanza ad azione inibitrice è una preβ HDL identificabile come apolipoproteina A-I, costantemente elevata nei pazienti con ridotta funzione renale e proteinuria [11]. La ridotta attività lipasica nella MRC può anche essere causata, o almeno aggravata, da una ridotta sintesi di LPL indotta dagli elevati livelli di paratormone (con conseguente aumento della concentrazione del calcio nelle cellule adipose ed epatiche) e dall'insulino-resistenza [12]. Nu-

merosi studi hanno dimostrato che la paratiroidectomia può normalizzare la trigliceridemia e l'attività della LPL a livello epatico [13]. Oltre alla attività della LPL anche la lipasi epatica, altro enzima chiave nel catabolismo dei trigliceridi, risulta alterato nella MRC. Una ridotta espressione ed attività di questo enzima ha come risultato una riduzione della conversione dei trigliceridi in IDL (non contenenti ApoC-II), LDL ed HDL; questo fenomeno è facilitato dalla presenza di elevati livelli di paratormone circolanti [14]. In aggiunta alla ridotta espressione ed attività della LPL e della lipasi epatica, in modelli sperimentali di MRC si è dimostrata una ridotta attività recettoriale periferica per le LDL e VLDL contenenti trigliceridi, con conseguente minore clearance di queste molecole. La ridotta espressione recettoriale per LDL e VLDL è stata documentata a livello delle cellule muscolari scheletriche, delle cellule del tessuto adiposo e dei miociti [15]. Inoltre, l'incompleto catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi, fa sì che si accumulino particelle a elevato potere aterosclerotico, usualmente denominate remnants, costituite da chilomicroni e IDL, ricche in apolipoproteina B [16]. Un aumento dei remnants riduce la rimozione di lipoproteine dalle pareti vascolari, favorendo la promozione di fenomeni aterosclerotici e limita la disponibilità di lipidi ad alta energia agli adipociti ed ai miociti, predisponendo i pazienti con malattia renale evoluta alla cachessia e ad una ridotta capacità di esercizio fisico [17].

Lipoproteine ad alta densità

L'HDL colesterolo è usualmente ridotto in tutti gli stadi della MRC ed i meccanismi implicati nella sua riduzione sono molteplici. La maturazione del HDL avviene solo parzialmente per riduzione della attività della lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT), normalmente attivata dalla ApoA-I, ridotta nella MRC, come è dimostrato da una riduzione della sua sintesi e da un aumento del suo catabolismo nel fegato di ratti sottoposti a nefrectomia 5/6 [18]. La prima conseguenza di questo fenomeno è una riduzione dei meccanismi di trasporto inverso del colesterolo dalla periferia. La riduzione del colesterolo rimosso dalla circolazione che raggiunge il fegato è un elemento di promozione della aterosclerosi. Infatti, per la riduzione dei livelli della apolipoproteina A-I e la ridotta attività della LCAT, la esterificazione del colesterolo libero e quindi la conversione del colesterolo HDL₃ a colesterolo HDL₂ sono ridotte nella MRC. La ridotta capacità del colesterolo HDL di trasportare colesterolo dalla periferia al fegato rappresenta un importante fattore di deposizione del colesterolo a livello vascolare, con inizio e progressione della formazione della placca aterosclerotica [2]. Inoltre, la infiammazione presente nella MRC è in grado di trasformare il colesterolo HDL in una particella lipidica pro-ossidante.

L'insieme di queste alterazioni del colesterolo HDL giustifica un suo importante ruolo nella genesi di fenomeni aterosclerotici nella MRC. Come conseguenza di quanto detto, le alterazioni quantitative e qualitative del colesterolo HDL portano a una ridotta attività di queste lipoproteine, con conseguente azione pro-aterosclerotica. Indipendentemente da una ridotta stimolazione da parte di livelli diminuiti di ApoA-I, LCAT è costantemente ridotto nella MRC e la

conseguenza di questo deficit è una ridotta sintesi e maturazione delle HDL [19]. Inoltre, una ridotta attività di LCAT porta ad un aumento del colesterolo libero circolante e ad una riduzione di quello esterificato. Sebbene non sia ancora chiaramente stabilito se la ridotta attività di LCAT sia una conseguenza della mancata sintesi o della presenza di inibitori riferibili a tossine uremiche, recenti evidenze sembrano indicare la prima ipotesi come quella più verosimile. Infatti, in ratti uremici si osserva una riduzione della concentrazione plasmatica di LCAT ed una ridotta espressione genetica di LCAT a livello epatico [20]. ApoA-I oltre ad attivare LCAT ha la funzione di legare lo scavenger receptor class B type I, recettore antiossidante della classe B I (SRB-1) e la proteina legante l'HDL (ABCA1 transporter). SBR-1 epatico ha un ruolo chiave nel trasporto delle HDL al fegato ed una sua parziale disfunzione impatta fortemente sul metabolismo del HDL, condizione questa osservata nell'animale da esperimento in presenza di proteinuria elevata [21]. Una alterazione del SRB-1 non è stata al contrario dimostrata in ratti uremici non proteinurici. La presenza di proteinuria quindi, più che una riduzione della funzione renale, sembra avere un impatto negativo sul trasporto inverso del colesterolo [2].

Altro enzima coinvolto nelle alterazioni quantitative e funzionali della MRC è sicuramente l'enzima acilCoA: colesterolo aciltransferasi (ACAT). ACAT è un enzima presente in tutti i tessuti ed è in grado di esterificare il colesterolo a livelli diversi. La esterificazione del colesterolo, sia quello di origine dietetica sia quello sintetizzato a livello epatico, rende più agevole il suo trasporto a livello plasmatico rispetto alla forma non esterificata. La isoforma ACAT2, presente a livello intestinale ed epatico svolge una identica funzione sul colesterolo assorbito a livello intestinale [21]. Il colesterolo esterificato d'altronde deve essere nuovamente trasferito in colesterolo libero, per poter entrare nel processo di trasporto inverso. ACAT inibisce questo processo, mediato dal colesterolo HDL, interferendo quindi negativamente sia con i livelli plasmatici sia con la maturazione del colesterolo HDL. Numerose recenti studi hanno evidenziato che nella MRC esiste una aumentata attività sia di ACAT che di ACAT2 [22]. Un contributo importante in grado di documentare il ruolo svolto dalla aumentata attività di ACAT nella MRC è fornito dalla dimostrazione che una inibizione di questo enzima determina un rapido e cospicuo shift da lipoproteine contenenti ApoB a colesterolo HDL, shift puramente qualitativo dal momento che il colesterolo totale non va incontro a significative modificazioni [19]. Da sottolineare che il miglioramento del profilo lipidico conseguente alla inibizione di ACAT si accompagna ad un miglioramento della funzione renale. Questo effetto positivo potrebbe essere spiegato come conseguenza di un incremento dei sistemi di trasporto inverso del colesterolo, con conseguente attenuazione della glomerulosclerosi indotta dalla dislipidemia.

Come ricordato in precedenza, la MRC si associa ad un deficit di lipasi epatica. Questo enzima favorisce la rimozione dei trigliceridi dal colesterolo HDL ed una sua ridotta attività è quindi responsabile di un aumento del colesterolo HDL ricco in trigliceridi. In con-

dizioni normali il colesterolo HDL, oltre ai ruoli brevemente ricordati come fondamentale player nei meccanismi di trasporto inverso delle LDL, svolge anche una potente attività antiinfiammatoria, antiossidante ed antitrombotica, fondamentale nella prevenzione dei processi aterosclerotici [23]. Queste attività sono la conseguenza degli effetti di enzimi antiossidanti, paraossidasi e glutatione perossidasi, che prevengono, o riducono quando già in atto, la perossidazione delle lipoproteine [2]. Nella MRC la presenza di un aumentato stress ossidativo e di infiammazione riducono il potere antiinfiammatorio ed antiossidante delle HDL, con trasformazione di queste in molecole pro-infiammatorie e pro-ossidanti. Una dimostrazione della ridotta attività antiinfiammatoria svolta dalle HDL nella MRC è l'aumentata attività di alcune molecole ad azione chemiotattica (in particolare della attività chemiotattica dei monociti) in colture di cellule endoteliali aortiche di pazienti con MRC [24].

L'infiammazione presente nella MRC riduce l'attività antiinfiammatoria delle HDL le quali, a loro volta, svolgono una attività pro-infiammatoria e pro-ossidante, creando quindi un circolo vizioso potenzialmente molto nocivo in termini prognostici nel paziente con MRC. Anche la presenza di LDL ossidate costituisce un importante stimolo al mantenimento di uno stato infiammatorio nella MRC. Queste molecole infatti ostacolano, attraverso una modulazione della attività apoptotica dei linfociti T regolatori, i meccanismi cellulari di difesa nei confronti della microinfiammazione e della aterogenesi [25]. Anche l'aumento della proteina di trasferimento del colesterolo esterificato (CEPT) responsabile del trasferimento del colesterolo esterificato dalle HDL alle IDL, osservato in pazienti con stadi avanzati della MRC ed in presenza di proteinuria elevata, è responsabile di una riduzione delle concentrazioni di HDL contenente colesterolo esterificato ed un aumento delle HDL ricche in trigliceridi [26].

Lipoproteine a bassa densità

I valori plasmatici del colesterolo totale sono usualmente normali nei pazienti con malattia renale cronica quando misurati con le usuali metodiche. Infatti, con la eccezione delle nefropatie intensamente proteinuriche e della sindrome nefrosica, nella MRC non si osservano alterazioni della capacità di sintetizzare colesterolo endogeno così come non si sono dimostrate modificazioni della espressione dei recettori epatici delle LDL [27] [28]. Anche nelle fasi più avanzate della malattia renale i valori della colesterolemia rimangono normali od appaiono ridotti con comportamenti di sintesi e di catabolismo delle LDL sovrapponibili a quelli osservati in soggetti senza malattia renale. Solo in pazienti uremici è stata dimostrata una ridotta clearance globale delle LDL [29]. Al contrario nella MRC si osservano importanti alterazioni qualitative del metabolismo delle LDL con aumento delle LDL ed IDL "piccole e dense", in grado di penetrare nella parete vascolare, subire un processo di ossidazione ed iniziare i meccanismi che portano alla aterosclerosi vascolare [30]. Gli elevati livelli circolanti di LDL ed IDL "piccole e dense" e di LDL ossidate non solo favoriscono l'inizio dei processi aterogenici ma promuovono la progressione dell'ateroma, favorendo

la trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose (foam cells) [31].

Lipoproteina (a)

La lipoproteina (a) [Lp(a)] è una particella lipidica appartenente alle LDL, costituita da una apolipoproteina (a) legata ad una LDL mediante un ponte disulfidrico. Sono state descritte numerose isoforme di questa lipoproteina caratterizzate da peso molecolare anche molto diverso. Sebbene la funzione della Lp(a) sia ancora largamente sconosciuta, aumentati livelli di questa lipoproteina correlano strettamente nella popolazione generale con un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, in particolare di eventi ischemici coronarici [32]. I livelli plasmatici di Lp(a) aumentano nella MRC con il ridursi dei valori della filtrazione glomerulare ma non esistono ancora studi di sufficiente qualità che abbiano chiarito il ruolo di questa lipoproteina nel suo contributo al determinare l'alto rischio cardiovascolare osservato nei pazienti nefropatici [2].

Apolipoproteina A-IV

L'apolipoproteina A-IV è una glicoproteina prevalentemente sintetizzata dagli enterociti intestinali a livello dei quali essa viene incorporata nei chilomicroni nascenti. Questa lipoproteina svolge un ruolo importante nel sistema di trasporto inverso del colesterolo [33]. La concentrazione di apolipoproteina A-IV tende ad aumentare precocemente già negli stadi iniziali di malattia renale, raggiungendo concentrazioni elevate nelle fasi terminali, nel paziente in emodialisi ed in dialisi peritoneale [34]. Per il suo stretto rapporto con il deteriorarsi della filtrazione glomerulare, il dosaggio di questa molecola è ritenuto un precoce ed importante marcatore del peggioramento della malattia renale, segnatamente nella nefropatia diabetica [35]. Il suo incremento nella malattia renale è modulato, oltre che dalla riduzione della funzione renale, dalla concentrazione della albumina serica risultando pertanto un importante indicatore della severità della sindrome nefrosica [36] [37].

Le alterazioni lipidiche nella sindrome nefrosica

Le alterazioni del metabolismo lipidico osservabili nei pazienti con sindrome nefrosica non differiscono sostanzialmente da quelle osservate nei pazienti nefropatici non proteinurici o che presentano valori modesti di proteinuria se non per alcune peculiarità qualitative e quantitative. Le alterazioni lipidiche sono correlate alla entità della proteinuria e condizionano molti aspetti clinici e complicate osservabili nella sindrome. Le concentrazioni plasmatiche delle LDL sono sempre molto elevate come dimostrato dal costante riscontro di elevati valori del colesterolo totale e del colesterolo LDL, secondari ad una aumentata

sintesi epatica per aumentata espressione ed attività della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi, enzima chiave per la sintesi endogena del colesterolo. Da sottolineare che l'attività di questo enzima non è usualmente aumentata, in assenza di proteinuria significativa, nella MRC. Risultano molto aumentati in questi pazienti anche i trigliceridi plasmatici, per un marcato deficit della LPL e della lipasi epatica, le IDL, VLDL ed i valori della Lp(a). Contrariamente a quanto osservato nelle MRC non proteinuriche, le HDL non sono diminuite ma più spesso normali o aumentate. Queste alterazioni quantitative che costituiscono parte essenziale della sindrome nefrosica (la "nefrosi lipoidea" delle vecchie descrizioni della glomerulonefrite a lesioni minime) si associano ad alterazioni qualitative altrettanto rilevanti (aumento delle ApoA-I, ApoA-IV, ApoB, ApoC, ApoE e del rapporto ApoC-III/ApoC-II). Queste alterazioni sono la conseguenza di profonde anomalie della sintesi, trasporto, attività recettoriale e soprattutto del catabolismo delle lipoproteine circolanti. La dislipidemia della sindrome nefrosica, sempre evidente anche alle usuali misurazioni utilizzate in clinica, costituisce un fattore prognostico negativo per quanto riguarda la prognosi renale e cardiovascolare di questi pazienti ed un elemento in grado di alterare l'arrivo di lipidi a scopo energetico al tessuto muscolare ed al tessuto adiposo per finalità di deposito [38].

Conclusioni

La MRC rappresenta una condizione clinica caratterizzata lungo tutta la sua storia naturale da alterazioni importanti, complesse e clinicamente rilevanti del metabolismo lipidico. Queste modificazioni del profilo delle lipoproteine, qualitative e quantitative, hanno importanti ripercussioni sulla prognosi globale del paziente nefropatico. Le principali alterazioni quantitative sono rappresentate da un aumento dei trigliceridi, delle apolipoproteine B e C-III, delle VLDL e da una riduzione delle HDL; quelle qualitative da un aumento delle LDL ossidate, "piccole e dense", delle IDL e da una ridistribuzione delle sotto frazioni delle HDL. Il risultato finale è lo spostamento del profilo lipidico del paziente con MRC, rispetto alla popolazione generale, in una direzione favorente l'aterosclerosi (sbilanciamento nel rapporto fra fattori protettivi e favorevoli l'aterosclerosi) ed il conseguente aumento del rischio cardiovascolare peculiare di questi pazienti.

La difficoltà ad identificare questo profilo aterogeno, quando si utilizzino le usuali metodiche di valutazione quantitativa dei lipidi circolanti, specie nelle fasi iniziali della malattia renale e nei pazienti poco o non proteinurici, rende particolarmente difficile l'approccio terapeutico, per sottostima del reale rischio e per la mancanza spesso di validi presidi farmacologici.

Bibliografia

- [1] Appel G Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney international* 1991 Jan;39(1):169-83
- [2] Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Apr;18(4):1246-61
- [3] Batista MC, Welty FK, Diffenderfer MR et al. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental* 2004 Oct;53(10):1255-61
- [4] de Boer IH, Astor BC, Kramer H et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 Jan;3(1):125-32
- [5] Samuelsson O, Attman PO, Knight-Gibson C et al. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidaemia in moderate renal insufficiency. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1994;9(11):1580-5
- [6] Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P et al. The effect of decreasing renal function on lipoprotein profiles. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Aug;26(8):2572-5
- [7] Rutkowski B, Szolkiewicz M, Korczynska J et al. The role of lipogenesis in the development of uremic hyperlipidemia. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S84-8
- [8] Vaziri ND, Kim CH, Dang B et al. Downregulation of hepatic acyl-CoA: diglycerol acyltransferase in chronic renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology* 2004 Jul;287(1):F90-4
- [9] Arnadóttir M Pathogenesis of dyslipoproteinemia in renal insufficiency: the role of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1997 Feb;57(1):1-11
- [10] Sentí M, Romero R, Pedro-Botet J et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney international* 1992 May;41(5):1394-9
- [11] Cheung AK, Parker CJ, Ren K et al. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney international* 1996 May;49(5):1360-71
- [12] Liang K, Oveisi F, Vaziri ND et al. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney international* 1998 Mar;53(3):626-30
- [13] Klin M, Smogorzewski M, Ni Z et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *The Journal of clinical investigation* 1996 May 15;97(10):2167-73
- [14] Kim C, Vaziri ND Down-regulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure. *Kidney international* 2005 Mar;67(3):1028-32
- [15] Vaziri ND, Liang K Down-regulation of VLDL receptor expression in chronic experimental renal failure. *Kidney international* 1997 Mar;51(3):913-9
- [16] McNamara JR, Shah PK, Nakajima K et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001 Jan;154(1):229-36
- [17] Vaziri ND, Norris K Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood purification* 2011;31(1-3):189-96
- [18] Vaziri ND, Deng G, Liang K et al. Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1462-6
- [19] Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H et al. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney international* 1992 Jun;41(6):1653-61
- [20] Vaziri ND, Liang K, Parks JS et al. Down-regulation of hepatic lecithin:cholesterol acyltransferase gene expression in chronic renal failure. *Kidney international* 2001 Jun;59(6):2192-6
- [21] Liang K, Vaziri ND Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney international* 1999 Aug;56(2):621-6
- [22] Vaziri ND, Liang K ACAT inhibition reverses LCAT deficiency and improves plasma HDL in chronic renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology* 2004 Nov;287(5):F1038-43
- [23] Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M et al. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006 Aug;26(8):1687-8
- [24] Vaziri ND, Moradi H, Pahl MV et al. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney international* 2009 Aug;76(4):437-44
- [25] Meier P, Golshayan D, Blanc E et al. Oxidized LDL modulates apoptosis of regulatory T cells in patients with ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 Jun;20(6):1368-84
- [26] Kimura H, Miyazaki R, Imura T et al. Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels. *Kidney international* 2003 Nov;64(5):1829-37
- [27] Pandak WM, Vlahcevic ZR, Heuman DM et al. Post-transcriptional regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol 7 alpha-hydroxylase in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney international* 1994 Aug;46(2):358-64
- [28] Vaziri ND Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Seminars in dialysis* 2009 Nov-Dec;22(6):644-51
- [29] Kastarinen H, Hökkö S, Kauma H et al. Low-density lipoprotein clearance in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jul;24(7):2131-5
- [30] Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 May;35(5):852-62
- [31] Oi K, Hirano T, Sakai S et al. Role of hepatic lipase in intermediate-density lipoprotein and small, dense low-density lipoprotein formation in hemodialysis patients. *Kidney international. Supplement* 1999 Jul;71:S227-8
- [32] Kassner U, Schlabs T, Rosada A et al. Lipoprotein(a)--An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atherosclerosis. Supplements* 2015 May;18:263-7
- [33] Green PH, Glickman RM, Riley JW et al. Human apolipoprotein A-IV. Intestinal origin and distribution in plasma. *The Journal of clinical investigation* 1980 Apr;65(4):911-9
- [34] Fielding CJ Lipoprotein receptors, plasma cholesterol metabolism, and the regulation of cellular free cholesterol concentration. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1992 Oct;6(13):3162-8

[35] Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH et al. Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure. *The New England journal of medicine* 1982 Aug 5;307(6):329-33

[36] Boes E, Fliser D, Ritz E et al. Apolipoprotein A-IV predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Feb;17(2):528-36

[37] Lingenhel A, Lhotta K, Neyer U et al. Role of the kidney in the metabolism of apolipoprotein A-IV: influence of the type of proteinuria. *Journal of lipid research* 2006 Sep;47(9):2071-9

[38] Vaziri ND, Sato T, Liang K et al. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. *Kidney international* 2003 May;63(5):1756-63