

LİPIDLER VE BÖBREK

LIPIDS AND THE KIDNEY

Mustafa Güllülü

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı. BURSA

LİPIDLER VE BÖBREK

Koroner Arter Hastalığı (KAH) hiperlipidemi ilişkisinin gösterilmesinden sonra hiperlipidemiye yönelik araştırmalar yoğunlaşmış, sekonder hiperlipidemi nedenleri arasında böbrek hastalıklarının da bulunması böbrek-lipid ilişkilerine ilgiyi daha da artırarak şu sorulan gündeme getirmiştir.

1. Böbrek hastalıklarındaki lipid anomalileri sebep mi, sonuç mu ?

2. Böbrek hastalarında görülen hiperlipidemi KAH için risk oluşturuyor mu ?

3. Hiperlipidemi böbrek hastalıklarının progresyonunda rol oynar mı ? Nasıl ?

4. Antilipidemik tedavi böbrek hastalıklarının progresyonunu önleyebilir mi ?

TARİHÇE

Proteinürlü hastalarda lipid metabolizmasında anomali olduğunu ilk kez Backall ifade etmiş, Virchow ise böbrek hastalığı ve lipid depolanması arasında birlikteliğin olduğunu belirtip "Fatty Metamorphosis" tabirini kullanmıştır. Munk 1916 yılında nefrotik sendromlu kişilerin böbreklerinde lipid birikimlerini tanımlayarak "Lipoid Nephrosis" tabirini kullanmıştır. 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson, 1951 yılında ise Wilens diabetik nefropatide hiperlipideminin hastalığın progresyonundaki rolünü ifade etmişlerdir. 1982 yılında ise Moorhead ve ark. lipoproteinlerin böbrek hastalığı progresyonunda rol oynayabilecekleri fikrini ortaya atmışlardır (1).

Böbrek Hastalıklarında Görülen Lipid Anomalileri

Nefrotik sendromlu, kronik böbrek yetmezlikli, diabetik nefropatili ve böbrek transplantasyonlu hastalarda dislipidemik tablolar sıkça görülmektedir (1,2).

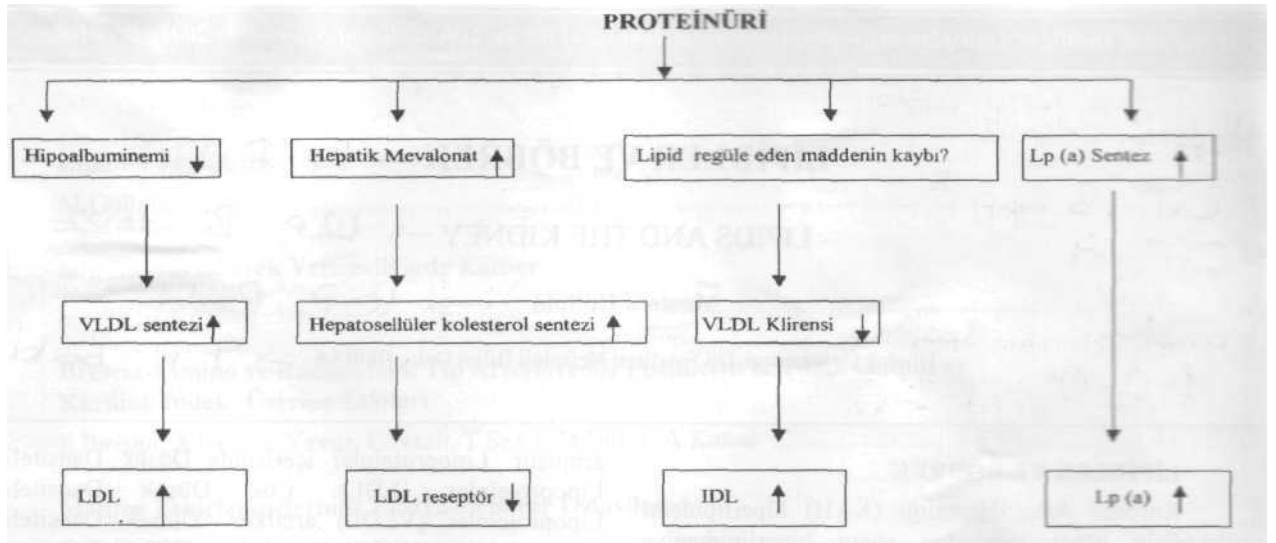
Nefrotik sendromda sıklıkla Tip II a türünde hiperlipidemi görülür. Total kolesterol ve trigliserid

artmıştır. Lipoproteinler içerisinde Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL), Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL) artarken Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL2) de azalma HDL3 de artma vardır. Apoprotein (Apo) B, CII, CIII ve E düzeyleri artmış, Apo AI/Apo B oranı azalmıştır. Lipoprotein a (Lp (a)) da artmıştır. Lipid metabolizmasındaki bu değişikliklerin sebebi Şekil 1' de özetlenmeye çalışılmış ancak bu konu halen netlik kazanmamıştır. Hiperlipideminin hem sentezin artması hemde katabolizmanın azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperkolesterolemi büyük çoğunlukla kolesterol ve lipoprotein B ihtiva eden lipoproteinlerin karaciğerde aşırı üretimine, artmış LDL ve trigliserid düzeyleri ise daha ziyade azalmış katabolizmaya bağlanmıştır (1-3).

Plazma onkotik basıncı ve plazma kolesterol konsantrasyonu arasında anlamlı zıt bir korelasyon bulunmuş ve düşük plazma onkotik basıncının hepatik lipoprotein sentezini artırdığı iddia edilmiştir. Regresyon analizlerinde ise serum kolesterol seviyesinin albuminin renal klirensine bağlı olduğu, serum trigliserid seviyesinin ise albumin sentezine bağlı olduğu bildirilmiştir (3).

Nefrotik sendromda lipoprotein lipaz (LPL) • aktivitesi % 30-60 oranında azalmıştır. Bu durum serbest yağ asitlerinin artması ve heparan sülfatın idrarla kaybına bağlanmıştır. LPL aktivitesindeki azalma trigliserid katabolizmasındaki azalmada rol oynar. Diğer yandan Lecitin kolesterol acil transferaz (LCAT) enziminin de azalması HDL maturasyonunu engelleyerek dislipidemide rol oynar. Mevalonatin böbrekte metabolize edilmesinin de etkilenmesi ayrı bir faktördür (3,4).

Kronik böbrek yetmezliğinde; Sıklıkla Tip IV nadiren Tip III hiperlipidemi görülür. Trigliserid artmış, kolesterol normal veya hafif artmıştır. VLDL, IDL artmış, LDL içeriğinde ise trigliserid / kolesterol oranı artmıştır. HDL özellikle de HDL2 azalmış. Lp(a) artmıştır. Apo CIII normale oranla 4-5 kat artarken Apo AI ve Ali azalmıştır (1,5).



Şekil 1: Proteinürili hastalarda gelişen lipid bozukluklarının oluşumunda muhtemel mekanizmalar

Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Lipoprotein anomalliklerinin sebepleri ;

1.Lipoprotein katabolizmasındaki azalma: Bu durum genelde enzim aktivitelerinin bozulması ile ilişkilidir. LPL, hepatic lipaz ve LCAT enzim aktiviteleri insülin resistansı, dolanan inhibitörler ve Apo oranlarının değişmesi gibi sebeplerle değişmiştir.

2.Lipoproteinlerin selüler alımında azalma: Apo CIII /Apo E oranının artması bunda önemli rol oynar.

3.Lipoproteinlerin üretiminin artması: Hiperinsülinemi ve beslenmedeki değişiklikler etkili olabilir (6,7).

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda uygulanan heparinizasyon lipolitik enzim havuzunun azalmasına yol açıp LDL enzim eksikliğini daha belirgin hale getirir. Bu hastalarda LDL kolesterol ve Apo B seviyeleri bariz azalırken Apo E seviyeleri yükselir. Lipid peroksidasyonu bu hastalarda belirgin artmıştır. Sürekli periton dializi hastalarında ise total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL de artış. HDL de azalma görülür. Bu durumun devamlı periton içine glikoz uygulanımı ve peritondan protein ve HDL kaybından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (6-7).

Transplantasyon sonrasında lipid anomalileri yine sık antak karakter değiştirmiştir. Çoğunda hiperkolesterolemi veya trigliserid yüksekliği ile beraber miks hiperlipidemi görülür. Hiperlipidemiden sorumlu mekanizmalar net olmamakla beraber kortikosteroid tedavisinin insülin direnci oluşturması hipertrigliseridemi için, siklosporin kullanımı ise hiperkolesterolemi için sorumlu gösterilmektedir (8).

Diabetik nefropatide mikroalbuminürinin başlaması ile VLDL ve trigliserid yüksekliğine (Tip IV hiperlipidemi) LDL kolesterol artışı ve HDL de azalma eklenir. Lp (a) da mikroalbuminüri ile beraber artış gösterir. Lipoproteinlerin trigliserid içeriği artarken apoprotein miktarı azalır (9).

Böbrek Hastalarında Görülen Dislipidemi Kardiyovasküler Hastalık Riskini Artırıyor mu ?

Nefrotik sendromda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için tanımlanan birçok risk faktörü biraradadır. Total kolesterol, LDL, VLDL, Lp (a) artışı, HDL2 kolesterol düşüşü yanı sıra hipertansiyon, tromboza eğilim, endotelial fonksiyon bozukluğu gibi risk faktörleri de eşlik etmektedir. Ancak yine de koroner riskin gerçek anlamda artmış olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Yapılan çalışmaların çoğu retrospektif veya az vaka içermektedir (4,10).

Ordenez JD ve ark. nondiyabetik. hipotansiyonu regüle edilmiş 142. nefrotik sendrom vakanda >aş cins ve sigara riski aynı olan kontrol grubuna göre miyokard infarktüsü (MI) riskini 5.5 kat. koroner otom OTI.- - 2.8 kat daha fazla bulmuşlardır (11). Portman R ve ark. ise proteinürili renal hastalıktan ölen yaş ortalamaları 14.9 7.7 olan çocuk ve gençlerin otopsislerinde H m -Ja ateroskleroz tesbit etmişler, bu vakalane 91 .: :e koroner arterdeki tıkanıklığın °o 5Q"nır, ; -Je olduğunu bildirmişlerdir (12).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için hiperlipoproteinemi multivaryant analizlerde bağımsız vasküler risk faktörü olarak suçlandırılmış». Ofenik

hastalarda yüksek trigliserid düzeyi aynı düzeyde hipertrigliseridemisi olan normal renal fonksiyonlu hastalardan daha aterojenik potansiyel sahip bulunmuştur. Üremik hastalarda trigliserid zengin beslenmenin koroner arterlerde ateromatoz lezyonları arttırdığı da gösterilmiştir (7,9,13).

Transplant hastalarında lipid anomalilerinin ehemmiyeti bilinmiyor. Ancak 5 yıllık peryodta serum kolesterolü yüksek olan grupta benzer özellikleri olan ancak kolesterol düzeyleri normal olan kontrol grubuna göre MI oranı daha yüksek bulunmuştur (14).

Primer Hiperlipidemi Tipleri Böbrek Hastalığı Oluşturur mu?

Sık rastlanılan primer hiperlipidemi tiplerinde aşikar böbrek hastalığı insidansı tam bilinmemekle beraber nadirdir (9). Bu hastalarda mikroalbuminüri görülme sıklığının artmadığı bildirilmiştir (15). Ancak dislipidemik kişilerde yaşla ilgili renal fonksiyon kaybının lipidleri normal olan kişilere göre daha hızlı olduğu rapor edilmiştir (16). Bir otopsi çalışmasında ateroskleroz ile glomerüloskleroz arasında anlamlı birlikteliğe dikkat çekilerek etyolojik faktörler arasında da önemli ilişkinin olduğu iddia edilmiştir (17). Yine bir çalışmada Tip III hiperlipidemili hastalarda glomeruler köpük hücreleri ve yoğun lipid depolanmaları ile karakterize glomeruler lezyonlar bildirilmiştir (18).

Bazı dislipidemi durumlarında ise aşikar renal hastalıklar gözlenebilmektedir. Nadir görülen LCAT enzim eksikliğinde esterifiye kolesterol oluşturulamaz ve lipid yüklü anormal HDL artışı olur. Bu hastalarda glomeruler bazal membranda ve mezangiumda LDL ye benzer depozitler ve glomerüloskleroz görülür. Kanda kolesterol seviyesi yükselmediği halde Apo E düzeyinin arttığı nefrotik sendromla seyreden bu hastalarda glomeruler kapillerlerde anevrizmal dilatasyon, mezangial proliferasyon ve glomerüloskleroz gözlenmiş ve bu tabloya "Lipoprotein Glomerülopatisi" adı verilmiştir (19). Bir lipid metabolizma bozukluğu sonucu gelişen Fabry hastalığında da dokularda sfingomyelin depolanması ve erken renal hastalık bulguları bir aradadır (9).

Lipid Anomalileri Böbrek Hastalığının Progresyonunu Hızlandırır mı ?

Preliminer hayvan ve insan çalışmalarında kolesterolden zengin beslenmenin aterogenezi arttırdığı, glomeruler hasar ve sklerozu da hızlandırdığı bildirilmiştir (2-5). Glomerulosklerozda gözlenen biyokimyasal ve histolojik görünümünün aterosklerozun sistemik vasküler lezyonlarında gözlenenlerle benzer olduğu tespit edilmiştir (17). Bu benzerlikler;

1.Aterosklerozda arter içine glomerulosklerozda glomerule monosit infiltrasyonu olması,

2.Her iki lezyonda da kolesterolün hücrel birikimini gösteren köpük hücrelerinin bulunması,

3.Aterosklerozda düz kas hücresi, glomerulosklerozda mezangial hücre proliferasyonunun bulunması,

4.Her iki lezyonda da ekstrasellüler matriks artışı.

5.Ateroskleroz ve glomerulosklerozda biriken lipoproteinlerin benzer olmasıdır.

Deneyel çalışmalarda nefrotik sendromda hiperkolesterolemi ile makrofaj infiltrasyonu ve glomeruler skarlaşma arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Puromisin aminonükleozid (PA) nefrozunda da diyetle kolesterol ilavesi ile glomerulosklerozun arttığı, kolesterolün azaltılması ile daha az skleroz görüldüğü Wolthus ve ark. tarafından gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada kolesterolden zengin diyetle beslenen sıçanlarda mezangial matriks artışı, hiperselülarite ve orta derecede glomerüloskleroz oluşmuştur. Matriks artışını tip IV kollagen ve fibronektin oluştururken, selülaritedeki artış **makrofaj** infiltrasyonuna bağlanmıştır. Tuz hassas Dahi hipertansif sıçanlarda da kolesterolden zengin **diyetle** beslenenlerde normal diyetle beslenenlere **göre daha** yoğun glomeruler hasar oluşmuştur. Benzer şekilde uninefektomize ratlarda kolesterolden zengin beslenenlerde normal beslenenlere göre glomerüloskleroz daha şiddetli oluşmuş ve glomerulosklerozun şiddeti ile kolesterol düzeyleri korele bulunmuştur (5,9,26).

İnsan çalışmalarında birkaç çalışmada renal hastalığın progresyonu ile dislipidemi arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. MDRD çalışmasında düşük HDL kolesterol düzeyi GFR daki azalma için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş (20). Diğer yandan artmış Apo B düzeyi diyabetik ve nondiyabetik böbrek hastalarında fonksiyon kaybı ile kuvvetli korelasyon göstermiştir (21). Başka bir çalışmada proteinüri, nondiyabetik, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemisi olan hastalarda renal fonksiyonların kaybolma hızı hiperlipidemisi olmayanlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur (22). Fokal segmental glomerulosklerozlu vakalarda da lipid düzeylerinin yüksekliği kötü prognostik belirteç olarak tanımlanırken, hipertansiyon ve dislipidemi birlikteliğinde böbrek fonksiyonlarının daha dramatik azaldığı bildirilmiştir (23).

Hiperkolesterolemik Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde de renal fonksiyon kaybını artırıcı bir faktör olarak bulunmuştur. Diyabetik hastalarda hiperkolesterolemi ile anjiyotensin II ve hipertansiyon arasında ilişki olduğu

bildirilerek bu birlikteliğin hastalığın progresyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Tip 1 diyabetik nefropatide de total ve LDL kolesterol yüksekliği hastalığın progresyonunda bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (5,24).

Bu çalışmaların aksine MRFIT çalışmasında dislipidemi ve renal fonksiyon kaybı arasında ilişki bulunmamıştır (25).

Lipoproteinlerin Proteinürik Hastalarda Glomeruloskleroz Ve İnterstisyel Fibrozisi Arttırmadaki Muhtemel Rollerini Nedir ?

1.VLDL ve LDL polianyonik glikozaminoglikanlara bağlanarak hasarlı glomerulde anyonik yük selektivitesindeki değişikliği sürdürüp proteinürüri artırabilirler

2.Hasara uğramış glomerullerde lipoproteinler mezangiuma girip mezangial hücre fonksiyonlarında değişikliğe neden olabilirler.

3.Hiperlipidemik ortam proinflatuar lipidlerin yapımını artırarak sonuçta makrofaj aktivasyonu ile hasarı hızlandırabilir.

4.Filtre olan LDL tubullerden alınıp metabolize edilerek hücre injürisi ve interstisyel hastalığa sebep olabilir (5,26,27).

Glomeruloskleroz ve hiperlipidemi ilişkisini araştıran çalışmaların ortak yanı infiltrasyon yapmış makrofajların aktif rol oynamasıdır (9). Hiperlipidemi durumunda glomerullere makrofaj girişi artmakta ve mezangiumdaki makrofajlar lipid mediatörleri, serbest oksijen radikalleri, mitojenler, prokuagulan faktörler, kompleman komponentleri ve proteazları devreye sokarak inflamasyon ve fibrotik değişikliklere yol açabilmektedirler (27).

Hiperkolesterolemi durumunda aktive olmuş makrofajlardan Trombosit growth faktör beta (TGF- β) yapımı artar, bu faktör kollagen, fibronektin gibi matriks proteinlerinin sentezini artırır (28). Nefrotoksik serum nefriti i sıçanlarda glomerullerde makrofaja spesifik lipid orjinli kemotaktik bir faktör salınımı tanımlanmıştır (MCF). MCF çeşitli glomerulonefritlerde idrardan elde edilmiş ancak omega-3 yağ asidi ile beslenenlerde MCF ve makrofaj infiltrasyonu azalmıştır (29).

Mezangial hücrelerin LDL ye maruz kalması bir taraftan proliferatif cevabı oluştururken diğer yandan trombosit kaynaklı growth faktör (PDGF) artışına yol açar. Prolifere olmuş mezangial hücreler, makrofajlar ve böbrek tüdül hücreleri reaktif oksijen türleri oluşturarak LDL'yi okside ederler. Okside LDL ise doza bağımlı olarak mezangial hücre proliferasyonu, tümör nekroz

faktör (TNF) alfa ve eicosanoid üretimi yolu ile renal inflamasyon ve injuriye yol açabilir. Diabetik hastalarda hem okside LDL hem de Lp (a) nın juksta glomeruler aparatından renin üretimini artırdığı endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) sentezini azalttığı gösterilir Böylece glomeruller kapiller basıncı artırarak da etkili olabilir (9,27). Mezangial hücreler ve makrofajlar trombosit aktive faktör (PAF) yapımını artırarak trombosit agregasyonu, kemotaksis, serbest oksijen radikallerinin oluşumu yolu ile glomeruloskleroza katkıda bulunurlar. PAF reseptör antagonistleri kullanılarak tavşanlarda nefrotoksik serum nefriti klinik ve histopatolojik olarak geriletilmiştir (9,30).

Hiperlipidemili, şahıslarda eicosanoidlerin üretiminin de arttığı gösterilmiştir. Kolesterolde zengin beslenen sıçanlarda tromboksan (Tx)A₂, TXB₂ ve prostoglandin (PG)E₂ nin arttığı bildirilmiştir (31). TxB₂ nin lupus nefritli insanlarda artmış olduğu ve bunların inhibitörleri ile proteininde azalma, GFR da artış bildirilmiştir. TxA₂ nin vazokonstriksiyona ilaveten mezangial hücrelerde kollagen sentezini de artırdığı gösterilmiştir. Lökotrien D₄ ve C₄ ün de glomeruler epitelyal hücrelere mitojen etkisi rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında glomerulonefritlerde esansiyel yağ asidinde yoksun diyetle alınan olumlu sonuçlar eicosanoid metabolizmasındaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış. Bu tür diyetle PGE₂, TxA₂ ve lökotrien B₄ sentezinde belirgin azalma olur. Omega 3 yağ asidinin diyetle ilavesiyle de arasonattan oluşan 2 serisi yerine EPA dan oluşan biyolojik özellikleri farklı 3. serisi yapımı artar TxA₂ yerine onun inaktif analogu TxA₃ oluşur ve vazodilatasyon hakim hale gelir (9,27,31).

Antilipidemik Tedavi Böbrek Hastalıklarında Progresyonu Önleyebilir mi ?

Ekspresional çalışmalarda farklı hastalık modellerinde farmakolojik tedavi ile artmış lipidlerin düşürülmesi progressif renal hasarın şiddetinde azalma oluşturmuştur (32). Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ile lipidlerin düşüşü yanında, proteinüride azalma ve glomeruler makrofaj infiltrasyonunda azalma (% 77 arasında) saptanmıştır. Probukol ve E vitamini ile uygulanan antioksidan tedavi de proteinürüri ve glomeruloskleroza azaltmıştır. Yine hayvan çalışmalarında ACE İnhibitörleri veya AT reseptör antagonistleri ile kontrollere göre proteinüride azalma serum lipidlerinde ve glomeruloskleroza anlamlı azalma bulunmuştur (4,5-32).

Bu konudaki insan çalışmalarında iyi kontrollü prospektif çalışma raporları az ve bilgiler çelişkilidir. Nefrotik sendrom hiperlipidemisinde kolesterolden orta

düzye de bir kısıntının pek etkin olmadığı ancak vejeteryan soya diyeti ile serum kolesterol, LDL, Apo B düzeylerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Balık yağı ilavesi ile trigliserid düzeylerinde iyileşme olduğu, kolesterole ilave etkisinin olmadığı bildirilmiştir (4,33).

Farmakolojik terapilerde sonuçlar değişkindir. Trigliseridler üzerine etkisi daha belirgin olan fibrinolitik asit derivelerinden klofibrat tedavisinde muskuler toksisite bu hasta grubunda sık gözlenmiştir. Probukol, kontrollü prospektif çalışmada ılımlı hipolipidemik etki göstermiştir. En başarılı ilaçlar HMG CoA redüktaz inhibitörleridir. Diğer gruplara göre hem daha güçlü hem de daha tutarlı hipolipidemik etki oluşturmuş ve daha iyi tolere edilmişleridir. Fluvastatin, simvastatin ve pravastatin ile total kolesterol, LDL, Apo B100 ve trigliserid düzeylerinde azalma HDL de artış gözlenmiştir. Bu çalışmaların birkaçında proteinüri de azalma, bildirilirken diğerlerinde bu etki gözlenmemiştir (3-5,32,94). Olumlu sonuç bildiren çalışmaların başlangıç proteinüri düzeyleri daha yüksek ve takip süreleri en az bir yılın üzerindeydi (34). Rayner ve ark. bu konudaki deneyimlerini de sunarak proteinüri üzerine olumlu sonuç için en az bir yıllık takibin gerektiğini bildirmişlerdir (35). Renal fonksiyon kayıp hızı bu çalışmalarda etkilenmemiştir (32).

Diabetik hastalardaki bilgiler daha az ve takipler genelde bir yıldan kısadır. Hiçbir çalışmada proteinüri düzeyi azalmamıştı. Yalnız bir çalışma 2 yıldan **uzun** takip edilmiş bu çalışmada plasebo grubunda lovastatin alan gruba göre proteinüri artmış ve kreatinin klerensi plasebo grubunda azalırken lovastatin grubunda değişmemiştir.(32)

Proteinüri hastalarda ACE inhibitörleri ve losartan gibi AT reseptör blokerleri, lipid profilinde olumlu sonuçlar yaparken proteinüri düzeyini de düşürmüşlerdir (4,32).

Transplant hastalarında immünsüpresif tedavi stabil doza ininceye kadar antilipidemik tedavi önerilmemektedir. Diyet ve diğer önlemlerle giderilemeyen hiperlipidemilerde farmakolojik tedavi gerekebilir. Bu durumda myopati riski olmasına rağmen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri önerilmektedir (8).

KAYNAKLAR

1. Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 1135-1171.
2. Kayser GA. Hyperlipidemia in glomerular disease. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins. Baltimore 1995, pp 688-690.
3. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Hyperlipidemia in primary glomerular disease. In: Brenner BM (ed), The Kidney, Saunders Com, Philadelphia 2000, pp 1269-1270.
4. Anderson S, Tank JE, Brenner BM. Hyperlipidemia in renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM (ed). The Kidney. Saunders Com. Philadelphia 2000, pp 1885-1889.
5. Mackenzie HS, Taal MW, Luyckx VA. Brenner BM. Dyslipidemia in adaptation to nephron loss. In: Brenner BM (ed). The Kidney. Saunders Com. Philadelphia 2000. pp 1920-1922.
6. Attman PD. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention. Nephrol Dial Transplant 1993; 8:294-295.
7. Lacour B, Druke T. Lipid metabolism in metabolic and endocrine disturbances in uremia, in: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 1395-1404.
8. McKay DB, Milford EI, Tolkoﬀ-Rubin NE. Lipid disorders in clinical aspects of renal transplantation. In: Brenner BM (ed), The Kidney. Saunders Com. Philadelphia 2000, p 2584.
9. Keane WF. Lipids and the kidney. Kidney Int 1994; 46:910-920.
10. Warwick GL, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1993;8:385-396.
11. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993. 44:638-642.
12. Portman R, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients. Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. **Pediatr Res** 1991;29:2075A.
13. Havel RJ. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. **Circulation** 1990;81:694-696.
14. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B et al. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. Kidney Int 1991, Suppl 3 1:24-28.
15. Smellie WSA, Warwick GL. Primary hyperlipidemia is not associated with increased urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant 1991;6:398-401.
16. Menttari M, Alikorki T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on decline in renal function. Hypertension 1995;26:670-675.
17. Kasiske BI. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. Kidney Int 1987;31:1153-1159.
18. Lee HS, Lee IS, Koh HT, Ko KW. Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. Clin Nephrol 1991;36:67-75.
19. Karet FE, Lifton RP. Lipoprotein glomerulopathy. A new role for apolipoprotein E? J Am Soc Nephrol 1997; 8:840-852.

20. Hunsicker LG, Adler S, Coggiulia A, Et al . Predictors of progresion of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study . *Kidney int.* 1997; 51:1908. 1919.
21. Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C et al. Apolipoprotein-B containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 1993;63:279-285.
22. Maschio G, Oldrizzi L, Rugiu C, Laschiavo C. Serum Lipids in patients with chronic renal failure on longterm, protein-restricted diets. *Am J Med* 1989;87:51N-54N.
23. Inguhi E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:393-397.
24. Mulec H, Johnsen S-A, Bjorck S. Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 1990;335:1537-1538.
25. Walker WG. Relation of lipid abnormalities to progression of renal damage in essential hypertension, insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes mellitus. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19:137-143.
26. Diamond JR, Karanovsky MJ. A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury. *Annu Rev Med* 1992;43:83-92.
27. Kees-Folts D, Diamond JR. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the Nephrotic syndrome. *Am J. Nephrol* 1993;13:365-375.
28. Ding G, Perek-Diamond I, Diamond JR. Cholesterol, glomerular macrophager and the gene expression of TGF-Betal and fibronectin during experimental nephrosis. A novel pathobiologic axis propagating progressive glomerular injury. *Am J Physiol* 1993; 264-.F577-F584.
29. Rovin BH, Lefkowitz JB, Schreiner GF. Mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of essential fatty acid deficiency in experimental glomerulonephritis, inhibited release of a monocyte chemoattractant by glomeruli. *J Immunol* 1990;145:1238-1245.
30. Wheeler DC, Chana RS. Interactions between lipoproteins, glomerular cells and matrix. *Miner electrolyte Metab* 1993;19:149-164.
31. Lianos EA. Lipid inflammatory mediators in glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1989; 113:535-536
32. Novis G, DE Jong PE, DE Zeeuw D. Reduction of Lipid in Specific pharmacologic approaches to clinical renoprotection. In : Brenner BM (ed). *The Kidney.* Saunders Com. Philadelphia 2000, pp 2347-2357.
33. Gentile MG, Fellin G, Cofano F. Et al. Treatment of proteinuric patients with vegetarian say diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993;40:315-320.
34. Navis GJ, Buter H, de Jong PE, et al. Effect of antiproteinuric treatment on the lipid profile in non-diabetic renal disease. *Contrib Nephrol* 1997;120:88-96.
35. Rayner BL, Byrne BJ, van Zyl Smit R. A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996;46:219-224.